BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ

DE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

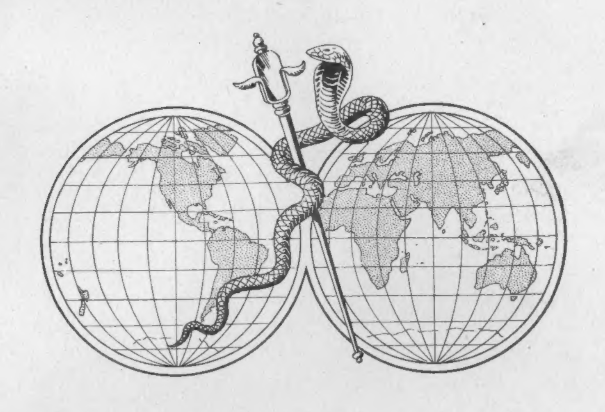
ET DE SES FILIALES



BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS



TOME XXXI — 1938



MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VIe)

Liste des Membres
de la Société de Pathologie exotique
au 1er janvier 1938

ABRÉVIATIONS.

M A S Membre de l'Académie des Sciences.
M A M Membre de l'Académie de Médecine.
A S C Membre de l'Académie des Sciences Coloniales.
M F Membre fondateur de la Société.
A T Armée de terre. — M Marine. — T C Troupes coloniales.

Président honoraire.......... A. LAVERAN † (1908-1920).
Anciens Présidents........... A. CALMETTE † (1920-1924), F. MESNIL (1924-1928), E. MARCHOUX (1928-1932), E. BRUMPT (1932-1936).
Anciens Secrétaires généraux.. E. MARCHOUX et F. MESNIL (1908-1920), E. BRUMPT (1920-1924), E. ROUBAUD (1920-1932), CH. JOYEUX (1925-1930). M. LEGER † (1930-1934).

COMPOSITION DU BUREAU

MM.
Président............. E. ROUBAUD.
Vice-Présidents....... E. FOURNEAU et A. GAUDUCHEAU.
Secrétaires généraux... R. DESCHIENS et R. PONS.
Trésorier-archiviste... E. TENDRON.
Secrétaires des séances. J. COLAS-BELCOUR et P. GIROUD.

Membres du Conseil.. MM. G. BOUFFARD, J. BRIDRÉ, M. LANGERON et A. LECOMTE.

Commission de Contrôle............... MM. E. CÉSARI, C. MATHIS et C. PÉRARD.

TITULAIRES DE LA MÉDAILLE D'OR DE LA SOCIÉTÉ

1927............ Sir ARNOLD THEILER † 1936.
1929............ EDM. SERGENT.
1931............ J. RODHAIN.
1933............ E. ROUBAUD
1935............ A. W. ȘELLARDS.
1937............ G. BLANC.

MEMBRES D'HONNEUR (1)

MM.

E. L. Bouvier, M A S, anc. Profr Muséum, 55, rue de Buffon, Paris, Ve, *M F.* 1908.

Sir Aldo Castellani, Profr London School of Tropical Medicine, 23, Harley Str., Londres, W. 1. Rome. 1908.

B. Danilewsky, Profr Faculté de Médecine, Charkow, Russie. 1908.

S. Flexner, Directeur Honoraire de l'Institut Rockefeller, New York, 1908.

Ayres Kopke, Profr Ecole Médecine Tropicale, 18, rue Antonio Ennes, Lisbonne. 1908.

A. Lacroix, M A S et Secrétaire perpétuel, A S C, Profr Muséum 23, rue Jean Dolent, Paris, XIVe. 1932.

E. Leclainche, M A S, A S C, anc. Insp. gén. Services vétérinaires, 18, rue J. M. de Hérédia, Paris, VIIe. 1925.

B. Nocht, anc. Directeur Inst. Mal. Trop., Hambourg. 1935.

F. G. Novy, Profr Université du Michigan, Ann Arbor, Michigan, Etats-Unis. 1908.

J. Rodhain, A S C, Directeur Ecole Médecine tropicale Prince Léopold, Anvers. 564, Chaussée de Waterloo, Ixelles (Belgique). 1910.

Sir Leonard Rogers, anc. Profr Medical College, Calcutta. 14, Heath Drive, Hampstead, Londres N. W. 3. 1908.

A. Salimbeni, Chef Service Institut Pasteur, Paris, *M F.* 1909.

J. Sanarelli, Profr Directeur Inst. d'Hygiène, Université Rome. 1932.

K. Shiga. Institut Kitasato pour les maladies infectieuses, Tokio, Japon. 1908.

P. L. Simond, anc. Méd. Insp. T C, rue de l'Espérance, Valence, Drôme, *M F.* 1908.

J. W.-W. Stephens, anc. Profr Ecole Médecine tropicale et Université Liverpool. Holcwm, Ferryside, Carmarthenshire, South Wales. 1908.

H. Vincent, M A S, M A M, anc. Méd. Insp. gén. A T, Profr Collège de France, 7, Avenue Bosquet, Paris, VIIe, *M F.* 1908.

A. Yersin, A S C, anc. Méd. Ppal 1re Cl. T C, Insp. des Instituts Pasteur d'Indochine, à Nha-Trang, Annam. 1908.

H. Ziemann. Mommsenstrasse, 7, Charlottenbourg, 2. 1935.

MEMBRES TITULAIRES-HONORAIRES

Abbatucci, anc. Méd. Cl T C, 55, Bd Gambetta, Nice (A.-M.), 1920.

J. Arlo, Méd. Lt-Col. T C, Profr Ecole d'Application, Marseille. 1913.

Audibert, anc. Méd. Insp. gén. T C, Villa le Syliaade, 8, rue de l'Artillerie, Le Mourillon, Toulon. 1926.

J. Bablet, Institut Pasteur, Paris. 1925.

Balozet, Vétérinaire, Sous-Directeur Institut Pasteur, Tunis. 1925.

(1) L'année de nomination à la Société est indiquée pour chaque membre.

J. Barotte, Vétérinaire-major 2e Cl. en disponibilité, directeur Institut Sérothérapie hémopoïétique, 17, via Liguria, Milan. 1924.
A. Bartet, anc. Méd. chef M, 20, rue de Thillois, Reims. 1908.
J. Bauche, anc. Vétérinaire Insp. des épizooties en Indochine, Institut Pasteur, Paris, XVe. 1911.
M. Béguet, Chef Labor. Institut Pasteur, Alger. 1920.
E. Bellet, Méd. Gén. 2e Cl. M, Conseil supr de Santé, rue Hippolyte-Duprat, Toulon. 1908.
Noël Bernard, A S C, Directeur Instituts Pasteur Indochine, 96, rue Falguière, Paris, XVe. 1911.
L. Blaizot, anc. Chef Labor. Institut Pasteur Tunis, Laigle (Orne). 1912.
G. Blanc, Directeur Institut Pasteur Maroc, Casablanca. 1916.
M. Blanchard, Méd. Col. T C, S.-Directeur Service Santé, Tananarive. 1912.
Bloch, anc. pharmacien gén. T C, 42, rue Denfert-Rochereau, Paris, Ve. 1926.
G. Bonain, anc. Méd. gén. 2e Cl. M., Directeur Bureau Hygiène, Menton (A.-M.), 2, rue Dumont-d'Urville, Toulon. 1922.
A. Boquet, Chef service Institut Pasteur, Paris, XVe. 1916.
Botreau-Roussel, Méd. gén. T C., Dir. Ecole Applicat. Service Santé, T C, Marseille. 1917.
G. Bouet, A S C, anc. Méd. T C, 30, rue Lacroix, Paris, XVIIe. 1908.
G. Bouffard, A S C, anc. Méd. gén. T C, 32 *bis*, rue Pérignon, Paris, XVe. 1908.
L. Boyé, anc. Méd. gén. Insp. T C, 43, rue Michel-Ange, Paris, XVIe. 1924.
P. Brau, anc. Méd. Col. T C, 11 ou 26, allée du Plateau, Le Raincy (S.-et-O.). 1916.
J. Bridré, Chef Labor. Institut Pasteur, 4, rue Léon-Vaudoyer, Paris, XVe. 1908.
Ch. Broquet, 16, rue Cortambert, Paris, XVIe. 1908.
E. Brumpt, M A M, A S C, Profr Parasitologie Faculté de Médecine, 15, rue de l'Ecole-de-Médecine, Paris, VIe. 1908.
Et. Burnet, A S C, Directeur Institut Pasteur de Tunis. 1925.
Carougeau, A S C. anc. Vétérinaire attaché au Ministère des Colonies, 12, rue du Cherche-Midi, Paris, XVe. 1928.
A. Catanéi, Chef Labor. Institut Pasteur, Alger. 1927.
Cathoire, anc. Méd. A T, 11, square Delambre, Paris. 1909.
H. Cazeneuve, Méd. gén. M, Dir. Service Santé M., Cherbourg. 1912.
E. Césari, Vétérinaire Chef de secteur honoraire, Chef Laboratoire Institut Pasteur. 1927.
E. Chatton, M. corr. A S, Profr Sorbonne, Dir. Laborat. Maritime, Banyuls-s.-Mer (Pyr.-Or.). 1912.
F. Clair, anc. Méd. sanitaire maritime, île de Bréhat (Côtes-du-Nord). 1908.
N. Clapier, anc. Méd. Ct T C, 85, boulevard Frédéric-Mistral, Béziers. 1919.

Ch. Commes, anc. Méd. T C, 46, cours Wilson, La Rochelle 1919.

L. Couvy, A S C, Méd. gén. Insp. T C, Directeur Service de Santé de l'A. O. F., Dakar. 1911.

H. Darré, Méd. Hôpital Pasteur et Hôpitaux Paris. 1909.

Defressine, anc. Méd. gén. 1re Cl. M., 3, avenue Octave-Gréard, Paris, VIIe. 1928.

G. Delamare, Profr Faculté Médecine, Assomption, Paraguay. 1924.

P. Delanoë, Directeur Labor. Région sud et Méd. chef Service, Hôpital régional Mazagan, Maroc. 1912.

Denier, anc. Méd. Ppal M, 29, rue Taberd, Saïgon, Cochinchine. 1908.

J. Descazeaux, Vétérinaire Lt-Col. A T, Division Serv. Vét. aux Invalides. 1923.

R. Deschiens, Institut Pasteur, 96, rue Falguière, Paris, XVe 1924.

A. Donatien, Vétérinaire, Chef Labor. Institut Pasteur, Alger. 1922.

Ch. Dopter, M A M, anc. Méd. gén. Insp. A T, 21, rue Denfert-Rochereau, Paris, Ve. *M F.* 1908.

Ducloux, anc. Chef du Service de l'Elevage, Tunis. 1908.

W. Dufougeré, anc. Méd. Ct T C, 67, rue Saint-Lazare, Paris, IXe. 1911.

E. Dujardin-Beaumetz, Chef Service Institut Pasteur, *M F.* 1908.

Dujarric de la Rivière, Institut Pasteur, Paris, XVe. 1926.

H. Dupuy, anc. Méd. Col. T C, 37, rue Condorcet, Bordeaux. 1922.

J. Emily, A S C, anc. Méd. Insp. gén. T C, 12, rue Pérignon, Paris, VIIe. 1908.

H. Foley, A S C, Institut Pasteur, Alger. 1909.

Fontoynont, A S C, Directeur Ecole de Médecine, Tananarive, Madagascar. 1911.

E. Fourneau, M A M, Chef Service Institut Pasteur. 1923.

A. Gauducheau, anc. Méd. Col. T C, r. Vaneau, 57, Paris. 1908.

E. Gendre, anc. Méd. Assistance médicale indigène A. O. F., Langoiran (Gironde). 1909.

V. Gillot, Méd. Hôp. Alger-Mustapha, 21, Bd. Victor-Hugo, Alger. 1908.

G. Girard, A S C, Méd. Lt-Col. T C, Directeur Institut Pasteur Tananarive, Madagascar, et 26, rue Gay-Lussac, Paris, Ve. 1922.

Gravellat, Méd. Gén. T C, Dir. Service Santé M., à Hanoï. 1928.

F. H. Guérin, anc. Méd. T C, 81, rue de Maubeuge, Paris. 1924.

F. Heckenroth, A S C, Méd. gén. T C. 1922.

F. Heim de Balsac, Profr Conservatoire Arts et Métiers, Secrétaire perpétuel Ass. Agronomie coloniale, 34, rue Hamelin, Paris, XVIe, *M F.* 1908.

A. Henry, Profr Zoologie, Ecole Vétérinaire, Alfort. 1913.

C. Jojot, anc. Méd. Col. T C, 60, rue Jean-Jaurès, Toulon. 1916.

Ch. Joyeux, Profr Parasitologie Faculté de Médecine, Marseille. 1913.

Labernadie, Méd. Col. T C, Direction Service Santé, 3, Bd Gambetta, Hanoï (Tonkin). 1926.

A. Lafont, anc. Méd. Col. T C, 34, rue Laugier, Paris, XVIIe. 1908.
J. Laigret, anc. Méd. C^t^ T C, Chef Labor. Institut Pasteur, Tunis. 1923.
Lalung-Bonnaire, anc. Méd. Insp. Assistance et Directeur local Santé Cochinchine, 13, Avenue Pasteur, Paris, XVe. 1920.
A. Lamoureux, anc. Méd. Col. T C, 2, rue d'Ulm, Paris. 1911.
M. Langeron, Maître de Recherches Parasitologie, Faculté de Médecine, Paris. 1913.
A. Lasnet, M A M, A S C, anc. Méd. Insp. gén. T C, Insp. Serv. Santé Algérie, 17, rue Bruce, Alger. 1923.
G. Lavier, Prof^r^ Parasitologie Faculté de Médecine, Lille, 12, Avenue de l'Observatoire, Paris. 1923.
A. Lecomte, anc. Méd. gén. Insp. T C, 33, rue de Reuilly, Paris, XIIe. 1916.
G. Ledentu, Méd. Col. T C, Ministère des Colonies. 1927.
G. Lefrou, Méd. C^t^ T C, A. O. F. 1922.
G. Lemaire, Méd. Hôpitaux, Directeur Bureau municipal d'Hygiène, 58, rue Michelet, Alger. 1911.
Lemoine, anc. Méd. Insp. gén. A T, 11, rue du Val-de-Grâce, Paris, V^e^, *M F*. 1908.
Le Roy des Barres, anc. Directeur Hôpital indigène, Hanoï, Tonkin. 1911.
A. Lesage, M A M, Méd. hon. des Hôpitaux, 226, Bd Saint-Germain, Paris, *M F*. 1908.
F. Lestoquard, Vétérinaire, Chef Labor. Institut Pasteur, Alger. 1926.
Mme de Lestrange Trévise, Labor. Chimie Thérapeutique, Institut Pasteur, Paris, XVe. 1926.
C. Levaditi, M A M, Prof^r^ Institut Pasteur, Paris, XVe. 1908.
A. Lhéritier, Vétérinaire, anc. Chef Labor. Institut Pasteur d'Algérie, 11, rue Denfert-Rochereau, Alger. 1916.
L'Herminier, anc. Méd. gén. Insp. T C, 9 *bis*, rue Pérignon, Paris. 1927.
E. Marchoux, M A M, A S C, anc. Méd. col. T C, Prof^r^ Institut Pasteur, 96, rue Falguière, Paris, XVe, *M F*. 1908.
L. Martin, M A M, Directeur de l'Institut Pasteur, 205, rue de Vaugirard, Paris, XVe, *M F*. 1908.
C. Mathis, A S C, anc. Méd. gén. T C, anc. Directeur Institut Pasteur A. O. F. 1908.
F. Mesnil, M A S, M A M, A S C, Prof^r^ Institut Pasteur, 96, rue Falguière, Paris, XVe, *M F*. 1908.
R. Montel, Méd. de la Municipalité, 94, rue Paul-Blanchy, Saïgon, et 2, square de l'Alboni, Paris, XVIe. 1908.
J. Montpellier, Agrégé Faculté de Médecine Alger, 17 *bis*, rue Richelieu. 1921.
F. Motais, anc. Méd. T C, Le Coq, Saint-Cyr-sur-Loire (Indre-et-Loire). 1921.
L. Nattan-Larrier, Prof^r^ Collège de France, 2, rue de la Planche, Paris. 1908.

L. Nègre, Chef Service Institut Pasteur, Paris, XVe. 1912.
Neveu-Lemaire, Agrégé Parasitologie Faculté Médecine, Paris. 1920.
Ch. Nicolas, à Thio, Nouvelle-Calédonie. 1908.
L. Normet, Méd. gén. Insp. T C, Direction Service Santé T C, 57, av. Ségur, Paris. 1928.
F. Ouzilleau, anc. Méd. Ct T C, 24, rue de la Muette, Maisons-Lafitte. 1916.
L. Parrot, Chef Labor. Institut Pasteur, Alger. 1917.
L. Pasteur Vallery-Radot, M A M, Agrégé Faculté Médecine, Méd. hôpitaux, Dir. Instituts Pasteur Coloniaux, 49 *bis*, av. Victor-Emmanuel III, Paris, VIIIe. 1919.
G. Péju, Méd. Ct A T, 67e Régt d'Artillerie d'Afrique, Constantine, Algérie. 1920.
M. Peltier, Méd. Col. T C, Directeur Inst. Pasteur A. O. F., Dakar. 1928.
Ch. Pérard, Adjoint-Directeur Serv. vétérinaires de la Seine, Institut Pasteur, Paris. 1925.
A. Pettit, MAM, Profr Inst. Pasteur, 26, rue Dutot, Paris, XVe. 1909.
Mme M. Phisalix, Chef-adjoint Travaux de Pathologie, Labor. colonial Muséum, 62, Bd St-Germain, Paris, Ve. Hon. 1911.
E. Pinoy, Profr Faculté de Médecine, Alger. *MF*. 1908.
R. Pons, anc. Méd. Ct T C, 70, Av. de Versailles, Paris, XVIe. 1926.
P. Remlinger, anc. Méd. Col. A T, Directeur Institut Pasteur de Tanger. 1908.
J. Rieux, anc. Méd. Insp. A T, 15, rue Lacépède, Paris. 1913.
S. Rigollet, anc. Méd. gén. Insp. T C, Campagne Montserrat, Val Bertrand, Toulon (Var). 1921.
J. Ringenbach, Méd. Col. T C, Directeur Centre médical consulaire français, Canton, Chine. 1908.
L. Robert, Méd. Col. T C, Villa Inch'Allah, Avenue d'Antibes, Cannes. 1923.
M. Robineau, Méd. Lt-Col. T C, Direction Serv. Santé, Dakar. 1923.
E. Roubaud, A S C, Profr Institut Pasteur, 96, rue Falguière, Paris, XVe. 1908.
L. Rousseau, A S C, anc. Méd. T C, Labor. d'Hygiène, 22, rue de l'Avalasse, Rouen, 1919.
E. Sacquépée, M A M, anc. Méd. gén. Insp. A T. 1914.
P. Salvat, anc. Directeur Institut Pasteur Tananarive, 30, rue Chevreul, Lyon. 1909.
G. Senevet, Chef Labor. Institut Pasteur et Profr Fac. Médecine, Alger. 1919.
Edm. Sergent, M A S, A S C, Directeur Institut Pasteur d'Algérie, Alger, *MF*. 1908.
Et. Sergent, A S C, Chef Service Institut Pasteur, Alger. 1908.
A. Sicé, Méd. Col T C, A. O. F. 1928.
F. Sorel, A S C, Méd. gén. insp. T C, Directeur Service Santé Ministère des Colonies, Paris. 1909.
G. Stefanopoulo, Chef Labor. Institut Pasteur, 205, rue Vaugirard, Paris. 1928.

L. Stévenel, Méd. Lt-Col., T C, 1er Régt Inf. Col., Paris. 1911.
E. W. Suldey, anc. Méd. T C, Pavillon-sous-Bois (S.-et-O.), 70, Allée Montmartre. 1920.
E. Tendron, Directeur pharmaceutique Service des Sérums Institut Pasteur, Paris. 1913.
J. Thézé, anc. Méd. Col., T C, 16, rue Henri-Bocquillon, Paris. 1912.
A. Thiroux, anc. Méd. gén. T C, 57, rue des Martyrs, Paris, IXe, *M F.* 1908.
E. Tournier, Méd. Lt-Col. T C, Chef Service Santé, Guyane. 1926.
R. Trautmann, A S C, anc. Méd. Col. T C, ancien Dir. Instituts prophylactiques de Madagascar, 36, rue d'Assas, Paris. 1912.
Tréfouël, Chef Labor. Chimie Thérapeutique, Institut Pasteur Paris. 1926.
Mme Tréfouël, Labor. Chimie Thérapeutique, Institut Pasteur, Paris, XVe. 1926.
Troussaint, anc. Méd. Insp. A T, 20, rue de Laos, Paris, XVe, *M F.* 1908.
H. Vallée, M A M, 15, Bd Thiers, Dijon, *M F.* 1908.
J. Vassal, anc. Méd. Col. T C., 2, Avenue de Lamballe, Paris. 1908.
H. Velu, A S C, Chef Service de l'Elevage, Casablanca, Maroc. 1917.
Ch. Vialatte, Méd. A T, Hôpital Militaire, Grenoble. 1920.
H. Violle, anc. Méd. M., Profr Hygiène Faculté Médecine, Marseille. 1914.
M. Weinberg, M A M, Profr Institut Pasteur, Paris, XVe. 1908.

MEMBRES TITULAIRES

G. Abt, Directeur Office Internat. Hyg., 127, Bd Raspail, Paris, VIe. 1929.
M. Advier, Méd. Lt-Cl T C, Profr École d'Application, Marseille. 1932.
Ch. Anderson, Sous-Directeur Institut Pasteur, Tunis. 1932.
E. Benhamou, Méd. Hôp., Agrégé, 3, rue Dumont-Durville, Alger. 1932.
Bideau, Méd. Ppal M., Méd.-major du Croiseur *Algérie*, Brest. 1932.
R. Boisseau, Méd. Ct T C, Directeur Institut Pasteur, Athènes. 1932.
F. Cazanove, Méd gén. T C, Dir. Service Santé de l'A. E. F., Brazzaville. 1929.
V. Chorine, Chef Labor. Institut Pasteur, Paris, XVe. 1935.
J. Colas-Belcour, Chef Labor. Institut Pasteur, 96, rue Falguière. 1932
J. Colombani, anc. Directeur de la Santé et de l'Hygiène Publique du Maroc, 3, rue de Chaillot, Paris. 1933.

F. Coutelen, Agrégé Parasitologie, Fac. de Médecine, 3, pl. Saint-Michel, Paris, V^e^. 1930.
P. Decourt, 21, rue Jean-Goujon, Paris, VIIIe. 1935.
Mme E. Delanoë, Méd. chef à l'Hôp. de Mazagan, Maroc. 1937.
Delpy, Laboratoire d'Hessarek, Téhéran (Perse). 1933.
P. Dorolle, Méd. de l'Assistance, Dir. Hôp. René-Robin, Hanoï. 1936.
J. Dumas, Chef Service Institut Pasteur, Paris, XVe. 1935.
P. Durand, Chef Labor. Institut Pasteur, Tunis. 1933.
C. Durieux, Méd. C^t^ T C, Institut Pasteur, Dakar. 1932.
P. Flye Sainte-Marie. Méd. Chef Hôp. régional Cocard, Fès, Maroc. 1935.
H. Galliard, Directeur Ecole de Médecine, Hanoï. 1929.
A. Gambier, anc. Méd. T C, Directeur Labor. Bactériologie, Phnom-Penh (Cambodge), Pau, 13 *ter*, rue Henri-Faisans. 1931.
M. Gaud, Dir. Hyg. et Santé Publiques, Rabat. 1936.
J. Genevray, Méd. Lt-Col. T C, Institut Pasteur, Saïgon. 1931.
A. Germain, Méd. Ppal M., 23, Avenue Maréchal-Joffre. Lorient. 1935.
P. Giraud, Marseille, 7, rue St-Jacques. 1933.
P. Giroud, Chef Labor. Institut Pasteur. Paris, XVe. 1935.
J. Guillerm, Chef Labor. Institut Pasteur, Saïgon. 1929.
H. Hamet, Méd. chef Service Santé M., Hôp. maritime, Rochefort. 1929.
H. Henry, 61, av. Bienfait, Constantine (Algérie), 1933.
Hermant, Insp. gén. Services sanitaires Indochine, à Hanoï, 1932.
E. Houdemer, Vétérinaire Lt-Col., Dir. du Service Vétérinaire de la XVe Région, caserne d'Aurelle, Bd de la Corderie, Marseille. 1934.
P. Huard, Agrégé Ecole Appl. Service Santé T C, Hanoï. 1937.
H. Jacotot, Directeur Institut Pasteur, Nha-Trang, Annam. 1930.
Jame, Méd. Lt-Col. A T, Prof^r^ au Val-de-Grâce. 1933.
Lancelin, Méd. Général M, Ministère de la Marine. 1931.
L. Launoy, Agrégé Fac. Pharmacie, 1, rue Daru, Paris, VIIIe. 1931.
F. Le Chuiton, Méd. chef 2e cl., M. Lab. de Bactér. de la IIIe Rég. Maritime, Hôp. Maritime Sainte-Anne, Toulon. 1934.
P. Le Gac, Méd. C^t^ T C, Hôp. de Banghui, Oubanghi-Chari, A. E. F. 1930.
F. Legendre, Méd. C^t^ T C, Pnom-Penh, Cambodge. 1929.
P. Lépine, Chef de Service Institut Pasteur, 26. rue Dutot. 1932.
A. Lwoff, Chef Labor. Institut Pasteur, 96, rue Falguière, Paris, XVe. 1929.
A. Marcandier, Méd. en Chef 1re Cl. M. Dir. S. S. M. Ministère de la Marine, rue Royale, Paris. 1933.
H. Marneffe, Chef Laborat. Institut Pasteur, Hanoï. 1937.
R. Martin, Méd. Hôp. Pasteur, 207, rue de Vaugirard, XVe. 1936.
Ch. Massias, Agrégé Fac. Méd., Prof^r^ Ecole de Méd., Hanoï. 1935.
P. Melnotte, Méd. C^t^ A T, Agrégé Fac. Méd. Nancy, 18, rue Jacquot de France, Nancy-Laxon. 1930.

J. Mesnard, Directeur Institut Pasteur, Saïgon, Cochinchine. 1930.
Millischer, Méd. Ct, Chef Labor. Bactér. de l'Armée du Levant, S. P. 600, Beyrouth. 1935.
P. Mollaret, Méd. Hôp. Paris, Chef Labor. I. P., 12, rue du Parc de Montsouris, XIIIe. 1936.
Monnerot-Dumaine, Méd. Cie Suez, Ismaïlia, Egypte. 1932.
E. Montestruc, Méd. Ct T C. Fort-de-France, Martinique. 1937.
L. Morenas, Agrégé Parasitologie Faculté de Médecine Lyon, 7, rue de Bonnel, Lyon. 1929.
H. Morin, Dir. Service Antipaludique, Institut Pasteur, Hanoï. 1929.
G. Muraz, A S C, Méd. Col. T C, Chef Service Santé, Niamey, Niger. 1929.
S. Nicolau, Chef Labor. Institut Pasteur, Paris. 1933.
P. Nicolle, Institut Pasteur, Paris. 1933.
L. Panisset, Profr Ecole Vétérinaire, Alfort. 1930.
R. Pirot, Méd. Ppal. M., Lab. Hôp. Marit., Brest. 1931.
L. Plazy, Méd. chef M, Hôpital Ste-Anne, Toulon. 1932.
E. Quéméner, Méd. Lt-Col. T C, 28, rue Duret, Brest. 1930.
J. Quérangal des Essarts, Méd. M, Hôpital Brest. 1932.
Ch. Ragiot, Méd. Assistance Médicale de l'Indochine, Saïgon, 1937.
A. de Raymond, anc. Méd. T C., Dir. local Santé Tonkin, Hanoï, 1933.
J. Raynal, Méd. Ct T C, Dir. des Labor., Concession française, Changaï (Chine). 1929.
M. Riou, Méd. Ct T C, Hôpital Lanessan, Hanoï. 1935.
A. Rivoalen, Méd. Ct, Profr agrégé Ec. Appl. S. S. T. C., Marseille. 1936.
J. Robic, Méd. Ct T C, Institut Pasteur Tananarive, Madagascar. 1930.
L. Robin, Méd. Ct T C, Inst. Hyg., Douala, Cameroun, 1934.
G. Saleun, Méd. Ct T C, Directeur Inst. Pasteur, A. E. F., Brazzaville. 1934.
J. Sautet, Agrégé Parasitologie, Professeur Faculté Méd., Marseille. 1933.
G. Sicault, Chef Service Antipaludique du Maroc, Rabat. 1937.
Souchard, Méd. Lt-Col. T C, Institut Pasteur, Dalat, Cochinchine. 18, Bd Emile-Augier. 1931.
J. Tisseuil, Méd. Ct T C, Direct. Institut Lèpre, Bamako, Soudan. 1929.
F. Toullec, Méd. Col., Profr Ecole de Médecine, Hanoï (Tonkin). 1929.
C. Toumanoff, Chef Laborat. Institut Pasteur, Hanoï (Tonkin), 1935.
M. Treillard, Chef Labor. Serv. Entomologie Médicale, Inst. Pasteur, Paris. 1935.
F. Trensz, Chef Laborat. Institut Pasteur, Alger. 1937.
A. Urbain, Vétérinaire, Profr Muséum, Parc Zoologique du Bois de Vincennes, 49, Av. de St-Maurice, XIIe. 1931.

M. VAUCEL, Méd. Lt-Col. T C, Directeur Institut Pasteur de Hanoï. 1929.
P. VIGNE, Méd. Hôpitaux, 10, Bd Th.-Thurner, Marseille. 1931.

MEMBRES ÉTRANGERS

a) *Associés.*

S. ADLER, Directeur Labor. Univ. hébraïque, Jérusalem. 1931.
SIR ROBERT G. ARCHIBALD, Lowne Hame, Spencer Road, Canford Cliff, Dorset. 1919.
Vital BRAZIL, Nycteroy, près Rio, Brésil. 1911.
Van CAMPENHOUT, A S G, anc. Directeur, Profr Ecole de Médecine tropicale, 45, rue Marie-Thérèse, Bruxelles. 1908.
SIR S. RICHARD CHRISTOPHERS, London Sch. of Hyg. and Trop. Med. Keppel Street, Londres. 1908.
M. CIUCA, Inst. J. Cantacuzène, Bucarest, 6, Roumanie. 1916.
C. CLIFFORD DOBELL, National Institute for Medical Research, Hampstead, Londres, N. W. 3. 1920.
C. DONOVAN, Camp House, Bourton on the Water, Glos., Angleterre. 1908.
A. DUBOIS, Profr Ecole Méd. tropicale Prince Léopold, Anvers, Belgique. 1919.
G. FRANCHINI Dir. Institut Pathologie coloniale, Univ. Modène, Italie. 1916.
S. P JAMES, Lieut.-Col. (r.), Ministère de la Santé, Whitehall, Londres, S. W. 1. 1911.
Ch. KLING, Dir. Institut bactériol. Etat suédois, Stockholm. 1930.
MIYAJIMA, Profr Parasitologie Faculté Médecine Tokio, Japon. 1922.
R. NEWSTEAD, Emeritus Profr d'Entomologie, Ecole de Médecine Tropicale, Université de Liverpool. 1932.
Cl. SCHILLING, Profr Inst. R. Koch, Föhrer Str. 2, Berlin. 1936.
W. SCHÜFFNER, Dir. Royal Colonial Institute, Mauritskade, 57, Amsterdam. 1936.
R. STRONG, Profr Médecine tropicale, Univ. Harvard, Boston. 1908.
M. SUZUKI, Faculté de Médecine, Univ. Impériale, Okayama, Japon. 1936.
N. H. SWELLENGREBEL, Zool. Institut d'Hygiène trop., Van Vollenhovelaam, 16a Aardenhout, près Haarlem, Hollande. 1911.
J. L. TODD, Profr Parasitologie, Université Mc Gill, Montreal, P. Q., Canada. 1908.
F. VAN DEN BRANDEN, Profr Ecole Médecine tropicale, Directeur Lab. Admin. Hygiène, 2, parc du Cinquantenaire, Bruxelles. 1916.
J. VAN LOGHEM, Prof. Hyg. Trop., Univ. Amsterdam, Mauritskade, 57, Amsterdam.

Sir Malcolm Watson, The End House, 13, Berkeley Place, Wimbledon, Londres. 1936.

C. M. Wenyon, Dir. Wellcome Bureau Sc. Research. Euston road, Londres, N. W. 1.

W. L. Yakimoff, Chef Service Protozoologie, Institut vétérinaire bactériol., Léningrade, Ordinarnaia, 5 app. 18. U. R. S. S. 1910.

b) *Correspondants.*

H. de Beaurepaire-Aragão, Chef de Service Institut Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 1923.

E. E. Austen, British Museum Nat. History, Cromwell Road, Londres, S. W. 7. 1908.

A. Bachmann, anc. Directeur Institut Bactériologique, Buenos-Aires. 1921.

Bacigalupo, Chef hôp. Colonial Militaire, Arenales 2534, Buenos-Aires (Rép. Argentine). 1934.

Sir Arthur G. Bagshawe, Bramblehaw, Lower Bourne, Farnham, Surrey. 1912.

J. Bequaert, Profr Entomologie médicale, Univ. Harvard, Boston. 1913.

B. Blacklock, Profr Hyg. Tropicale, Univ. Liverpool. 1924.

C. Bonne, Profr Path. générale et Anat. pathol., Ecole de Médecine, Batavia (Java). 1925.

Sir Upendranath Brahmachari, Profr of Trop. Med., 82, Cornwallis Street, Calcutta. 1935.

A. Breinl, Directeur Inst. Méd. tropicale, Townsville, Queensland, Australie. 1908.

S. L. Brug, Inst. voor Tropische Hygiene, Mauritskade 57, Amsterdam. 1919.

Bruynoghe, Profr à l'Université de Louvain (Belgique). 1933.

Sadi de Buen, Insp. Gén. Service antipaludique, Direction Gén. de la Santé, Madrid. 1931.

P. Buxton, Profr Entomologie. Ecole de Médecine et Hygiène Tropicale. Keppel Street, Londres. 1934.

E. Cacace, Directeur de la station d'Education antipalustre et d'Hygiène scolaire antipalustre, Naples, 13, via P S Mancini. 1919.

J. Caminopetros, Institut Pasteur, 103, Avenue de Kiphissia, Athènes. 1934.

J. Cardamatis, Profr Maladies Trop. Faculté Médecine, 26, rue Canaris, Athènes. 1909. 31, rue Anagnostopoulo.

A. Carini, Profr, Directeur Labor. pauliste de Biologie, Boîte postale 1.392, rue St-Luis, 161, Sao Paulo, Brésil. 1908.

M. Carpano, Directeur Labor. vétérin., Piazza S. Calisto, Rome. 1923.

J. B. Christopherson, 29, Devonshire Place, Londres, W 1. 1923.

A. Ciuca, Profr Ecole Vétérinaire, Bucarest. 1913.

S. Lyle Cummins, anc. Profr Royal Army Medical College, Castlefield, North Road, Cardiff. 1920.
Damas Mora, Chef Service de Santé, Angola. 1925.
W. H. Deaderick, Mariana, Arkansas, Etats-Unis. 1908.
J. Drbohlav, Institut d'Hygiène, Prague, Tchécoslovaquie. 1932.
H. L. Duke, C/o Grindlay et Co, 54, Parliament Street, Londres S.W. 1. 1925.
F. W. Edwards, Assistant d'Entomologie, British Museum (Nat. Hist.), Cromwell Road. Londres, S. W. 7. 1923.
E. Escomel, anc. Profr Bactériologie Université de Lima, Recteur de l'Université, Apartado Correro 2471, Lima, Pérou. 1908.
J. W. H. Eyre, 51, Portland Place, Londres, W. 1. 1908.
H. B. Fantham, Profr Zoologie Univ. Mc Gill, Montréal, Canada. 1912.
G. Finzi, Profr Clinique Vétérinaire Univ. Turin, Italie. 1917.
P. C. Flu, Profr Pathologie exotique, Directeur Institut d'Hygiène tropicale Univers. Leyde, Hollande. 1924.
U. Gabbi, Prof. Clinique Médecine générale, Parme. 1911.
A. Gaminara, Profr Fac. de Médecine Montevideo, Uruguay. 1926.
C. M. Garcia, Méd.-Insp du Service contre la fièvre jaune, La Vera-Cruz, Mexique. 1908.
H. Gaschen, Chef Labor. aux Instituts Pasteur d'Indochine, Paris, XVe. 1936.
Ghosh, Medical School, 41, Dharamtala Street, Calcutta (Indes anglaises). 1933.
O. Goebel, anc. Méd. du Congo belge, à Bruxelles. 1908.
E. D. W. Greig, 38, Coates Gardens, Edimbourg. 1913.
J. Guiteras, Ministre de santé, La Havane, Cuba. 1923.
L. W. Hackett, Dir. Stat. Exp. Lutte antimalarique Rockefeller, 299, Viale Regina Margherita, Rome. 1926.
R. Hegner, Department of Zoologie, School of Hygiene and public Health, J. Hopkins University, 310, West Monument Street, Baltimore (U. S. A.). 1934.
Edw. Hindle, Profr Zoologie, Université Glasgow. 1920.
Cecil Hoare, Wellcome Bureau Sc. Research, Euston Road, Londres N. W. 1. 1932.
P. Pereiras Horta, Directeur Ecole vétérinaire, Rio de Janeiro. 1920.
B. A. Houssay, Profr Physiol. Fac. de Médecine, Cordoba 2182, Membre Acad. de Médecine, Buenos-Aires. 1919.
Ionesco-Mihaïesti, Directeur Inst. de Sérologie J. Cantacuzène, Splaiul Independentei 103, Bucarest, Roumanie. 1934.
J. Iturbe, Membre Acad. Médecine, Caracas, Venezuela. 1919.
R. Jemma, Profr Pédiâtrie Faculté de Médecine, Naples. 1916.
S. Kanellis, 24, rue Pinacoton, Athènes. 1908.
Mohamed bey Khalil, Profr Parasitologie, Faculté de Médecine, Le Caire. 1931.
J. Khouri, Pharmacien-chimiste, 1, rue de Fouad Ier, Alexandrie. 1923.

A. Kinghorn, Ardmore, Newlands Avenue, Newlands, Le Cap, Af. Sud. 1913.
C. A. Kofoid, Profr Zoologie Université de Californie, Berkeley, Cal., Etats-Unis. 1917.
E. Lagrange, anc. Méd. colonial belge, Dir. Lab. Chartres. 1925.
A. Lanfranchi, Profr Clinique vétérinaire Univ. Bologne, Italie. 1916.
C. D. de Langen, anc. Profr Université médicale, Batavia, Maliesingel 13, Utrecht. 1937.
R. Leiper, Profr Helminthologie Université, London School of Hyg. a. Trop. Med., Keppel Street, Londres, W. C. 1. 1916.
H. P. Lie, Chef du service de la Lèpre, Bergen, Norvège. 1912.
A. Lignos, Médecin Ile d'Hydra, Grèce. 1912.
A. Lindenberg, Méd. Service dermatologique Hôpital Santa-Casa, S. Paulo, Brésil. 1910.
N. Lorando, 17, rue de Bucarest, Athènes, Grèce. 1937.
George C. Low, Lecturer, London School of tropical Medecine, Médecin Hospital for Tropical Diseases, 86, Brook Str., Grosvenor Square, Londres W. 1. 1911.
A. Lutz, Chef de Service Institut O. Cruz, Manguinhos, Rio-de-Janeiro. 1908.
J. Macdonald, La Clinica, 18, calle Guente, Huelva, Espagne. 1908.
F. Percival Mackie, Hosp. Trop. Disease, Endsleigh Gardens, Gordon Street, Londres W. C. 1. 1910.
Ph. Manson-Bahr, 149, Harley Str., Londres W. 1. 1923.
J. Markianos, 46, rue Saint-Constantin, Athènes. 1930.
A. da Matta, Méd.-chef Municipalité Manaos, N. Brésil. 1917.
Mattlet, Profr Inst. Médecine trop. Prince Léopold, Anvers, Belgique. 1933.
Salv. Mazza, Casilla de Correo, 1917, Jujuy (Rép. Argentine). 1913.
H. Meleney, Profr Preventive Medicine Vanderbilt Univ. School of Med., Nashville (Tennessee), U. S. A. 1935.
Fr. de Mello, Dir. Ecole de médecine. Nova Goa. Indes portugaises. 1926.
U. Mello, Agrégé Ecole vétérinaire, Turin. 1910.
L. E. Migone, Profr Faculté de Médecine, Assomption, Paraguay. 1913.
S. Missiroli, Directeur Section de Malariologie, Institut de Santé Publique, 299, Viale Regina Margherita, Rome. 1932.
R. E. Montgomery, Office Colonial, 2, Richmond Terrace, Londres, S. W. 1. 1910.
J. Moreira, Directeur Hospice national des aliénés, Rio-de-Janeiro 1908.
A. Moses, Service de l'Industrie pastorale, rue Matta Machado, Rio de Janeiro. 1923.
R. Mouchet, Prof. Méd. Tropicale, Université de Liège, 105, rue des Aduatiques, Bruxelles. 1917.
D. Nabarro, Childrens Hospital, Gt. Ormonde Street, Londres, W. C. et 107, Harley Str. L. W. 1. 1908.

O. Nieschulz, Institut pour les maladies infectieuses, Rijks Universiteit Utrecht, Hollande. 1935.

V. Nitzulescu, Prof[r] Parasitologie, Faculté de Médecine, Jassy, Roumanie. 1930.

W. S. Patton, Prof[r] Entomologie, Ecole de Méd. trop., Liverpool. 1908.

Pavlowsky, Prof[r] Zoologie, Académie militaire de Médecine, Karla Marxa, N° 7a Kv-3a, Leningrade (U. R. S. S.). 1934.

C. Picado, Hôpital San José, Costa-Rica. 1923.

C. Pinto, Inst. Oswaldo Cruz. C. P. 926, Rio de Janeiro, Brésil. 1926.

M. Piraja da Silva, Prof[r] Faculté de Médecine, Bahia, Brésil. 1912.

G. Pittaluga, Prof[r] Parasitologie et Pathologie tropicale, Faculté de Médecine, Madrid. 1917.

E. Rabello, Prof[r] Faculté de Médecine, Rio de Janeiro. 1925.

Mme E. F. Rastegaïeff, Service Protozoologie Institut Vétérinaire, 5, rue Tschernigorowskaia, Léningrade. 1931.

A. Recio, Directeur Labor., Hôpital municipal, La Havane. 1923.

J. Reenstierna, Prof[r] Faculté de Médecine, Stockholm. 1931.

D. Rivas, Prof[r] Université Philadelphie, Etats Unis. 1923.

E. Robledo, Recteur Université Antioquia, Colombie. 1908.

R. Robles, Prof. Faculté de Médecine, 11, Calle Oriente n° 3, Guatemala-City. 1919.

Ph. H. Ross, Government Bacteriologist, Nairobi, Kenia. 1908.

R. Row, Greylands, 27, New Marine Lines, Fort, Bombay, Inde. 1913.

A. Saenz, Chef Labor. Institut Pasteur, Paris, XV[e]. 1935.

W. Schulemann, Bismarckstrasse, 69, Eberfeld, Allemagne. 1936.

J. Schwetz, Prof[r] Parasit. trop., Faculté de Médecine, 115, Boul. de Waterloo, Bruxelles. 1912.

A. W. Sellards, Prof[r] Ecole Méd. Trop. Univ. Harvard, Boston. 1927.

H. E. Shortt, Lieut.-Col., Directeur King Inst. of Preventive Medicine, Guindy, Madras, Inde. 1931.

O. da Silva Araujo, Dir. Service Prophylaxie de la Lèpre. Direction Santé Publique, Rio de Janeiro. 1928.

M. Soule, University of Michigan, Medical School, Michigan (U. S. A.). 1933.

A. Splendore, anc. Directeur Labor. Bactériologie Hôpital S. Joaquim, S. Paulo, Brésil, via Andrea Vesaleo, Rome. 1910.

A. Stanton, Colonial Office, Downing Street, Londres, S. W. 1. 1923.

R. Talice, Prof[r] de Parasitologie, Faculté de Médecine, Barandis, 207, Montevideo (Uruguay). 1933.

E. Tejera, Directeur Labor. Santé publique, Caracas, Venezuela. 1920.

M. Theiler, Yellow Fever Laborat., Rockefeller Inst., York Av. and 66th St., New-York. 1936.

J. Gordon Thomson, Prof[r] Med. Protozoology, London Sch. of Hyg. and Tr. Med., Keppel Street, London. 1935.

Du Toit, Directeur Inst. Onderstepoort, Pretoria, Afrique du Sud. 1934.

A. C. Ukil, Prof[r] Institut Nat. de Médecine, 5, Dalhousie Square, Calcutta, Indes Anglaises. 1927.
L. Uriarte, Dir. p. i. Inst. Bactér. Dépt. Nac. Hig., rue Mexico, 825, Buenos Aires. 1925.
L. Van Hoof, Inspect. des Laboratoires, Léopoldville, Congo belge. 1923.
R. Van Saceghem, Insp. vétérinaire ppal, Directeur Labor. Vétérinaire Congo belge, Kisenyi et 17, rue Grates, Watermael (Bruxelles). 1916.
P. H. Van Thiel, Laboratoire Hygiène tropicale Univ. Leyde, Hollande. 1931.
F. Vasconcellos, Chef Serv. Institut Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 1920.
J. Wagner, Stojana Novakovika 28, Belgrade V, Yougoslavie. 1932.
Creighton Wellman, Prof[r] Université Tulasne, Nouvelle Orléans, Louisiane, Etats-Unis. 1913.
S. Burt Wolbach, Prof[r] Université Harvard, Boston, Etats-Unis. 1920.
Warrington Yorke, Prof[r] Parasitologie Ecole Médecine tropicale et Univ. Liverpool. 1916.
Zammit, Laboratory Public Health Departm., Malte. 1908.
H. Zinsser, Prof[r] Université Harvard, Boston, États-Unis. 1935.
G. Zotta, Prof[r] Parasitologie, Faculté de Médecine, Bucarest. 1929.

Les Membres de la Société sont instamment priés de vouloir bien informer les Secrétaires généraux des modifications dans leurs titres et fonctions et de leurs changements d'adresse.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 12 JANVIER 1938

PRÉSIDENCE DE M. E. ROUBAUD, PRÉSIDENT.

NÉCROLOGIE

G. H. F. NUTTALL
(1862-1937)

George Henry Falkiner NUTTALL, professeur honoraire à l'Université de Cambridge et Membre d'honneur de notre Société, s'est éteint subitement à Londres à la fin de décembre dernier, à l'âge de 75 ans. La brusque disparition de ce savant, de renommée mondiale, qui aborda avec un égal succès les plus différents domaines de la science médicale, sera profondément ressentie dans le monde entier. Pour les savants français, avec lesquels NUTTALL entretenait les plus courtois rapports, animés de la plus entière sympathie, les regrets seront à coup sûr particulièrement vifs.

Né à San Francisco, le 5 juillet 1862, d'un père médecin, NUTTALL avait fait ses études médicales en Californie. Après un séjour de

plusieurs années à l'Université de Göttingen, il avait été, à Baltimore, assistant du professeur Welch puis, en 1893, à Berlin, assistant de Rubner, à l'Institut d'Hygiène. En 1899 il vint à Cambridge, au Christ's College, puis, en 1905, au Quick Laboratory, où il se consacra à d'actives recherches d'hygiène et de parasitologie. En 1919, il devint directeur de l'Institut Molteno, fondé à Cambridge par une généreuse dotation privée et au développement duquel il devait consacrer toute son activité, jusque dans ces dernières années.

L'œuvre de Nuttall est si variée qu'il est difficile de la résumer ici brièvement. Ses recherches sur les propriétés bactéricides des sérums, sur leur pouvoir antitoxique, sur les précipitines, le placent au rang des précurseurs de l'immunologie. Il fit ressortir, en particulier, les relations étroites existant entre la constitution chimique du sang et la parenté phylogénétique des espèces animales. Il aborda l'étude de la vie aseptique et démontra la possibilité d'une survie de quelques semaines chez le jeune cobaye en condition stérile.

Vers 1900, il s'attaqua au problème du paludisme et, dans une série de publications entreprises avec différents collaborateurs, il démontra que la distribution des Anophèles en Angleterre coïncidait avec celle des épidémies anciennes de paludisme, mais que l'extinction progressive de cette dernière affection, dans les temps modernes, n'était nullement en rapport avec la disparition des Anophèles. Avec Shipley, il entreprit une étude très poussée sur l'organisation et la biologie de l'*Anopheles maculipennis*, montrant, en particulier, que ce moustique était fréquemment rencontré dans les étables et abris animaux.

Ses recherches sur les maladies piroplasmiques, en particulier sur la piroplasmose du chien, sa transmission, son traitement par le trypan-bleu donnèrent lieu, de 1904 à 1909, à une série de Mémoires de grande importance qui lui ont conféré une autorité particulière dans l'étude des affections à tiques et dans celle des Ixodidés transmetteurs. Il consacra à ces derniers organismes une remarquable suite de travaux, tant morphologiques que biologiques. La haute spécialisation qu'il s'était acquise dans ces études lui permit d'entreprendre, avec la collaboration de divers spécialistes : de Warburton, de Robinson, de Cooper, etc., la publication de la magnifique Monographie à laquelle son nom demeure désormais attaché.

Durant la guerre, Nuttall s'était également consacré à une remarquable série d'études monographiques sur les poux, des genres *Pediculus* et *Phtirus*. L'organisation, la biologie, la position systématique, le rôle pathogène respectif des différents types, ainsi

que leurs modes divers de destruction ont fait l'objet de Mémoires détaillés et singulièrement instructifs ; l'ensemble constitue un véritable monument, une source inépuisable de renseignements de grande valeur sur ces ectoparasites de l'homme.

Préoccupé de faciliter aux hygiénistes et aux parasitologues la publication de leurs recherches, il avait fondé deux périodiques notoires de langue anglaise qui virent paraître, sous de remarquables conditions d'édition, la plupart de ses travaux : *Journal of Hygiene* et *Parasitology*. Il en dirigeait et contrôlait l'impeccable publication depuis nombre d'années, en y réservant toujours aux collaborateurs étrangers le meilleur accueil.

G. H. F. Nuttall avait reçu nombre de témoignages honorifiques universitaires, scientifiques ou autres. Il était membre de la Société Royale depuis 1904. La France l'avait fait Commandeur de la Légion d'honneur. Sa grande courtoisie, l'affabilité de ses propos que nuançait, surtout depuis la mort de sa femme, une teinte de mélancolie, le charme et la sûreté de ses relations lui suscitaient les plus grandes sympathies. Dans notre pays, en particulier, où ses connaissances linguistiques lui facilitaient des visites fréquentes, il ne comptait que des amis.

La Société de Pathologie Exotique salue respectueusement la mémoire du professeur G. H. F. Nuttall, Membre d'honneur. Elle fait part de ses profonds sentiments de condoléances à la famille et aux nombreux amis de l'éminent biologiste disparu.

DÉCÈS DE M. Alexandre BAURY

M. C. Mathis. — J'ai le regret de vous annoncer le décès de M. Alexandre Baury, survenu, à la suite d'une brève maladie, le 10 de ce mois, à Figeac, où il était de passage.

Bien que M. Baury ne fît point partie de notre Société, j'ai estimé qu'il était de mon devoir de ne pas laisser passer sa mort inaperçue. Nombreux, en effet, sont ceux de nos Collègues, médecins et bactériologistes, qui, ayant servi en Afrique occidentale, ont eu recours à son aide. A Dakar, il ne manquait jamais d'assister aux séances de notre filiale ouest-africaine.

Engagé par M. Thiroux, en 1907, comme garçon de laboratoire, Baury, par son travail, par l'intérêt qu'il prenait aux recherches scientifiques auxquelles il participait, avait acquis de solides con-

naissances pratiques dans le domaine de la microbiologie. Pendant trente ans, il fut le collaborateur précieux de tous les directeurs qui se sont succédé au Laboratoire de bactériologie de Saint-Louis du Sénégal, à l'Institut de biologie de Dakar, à l'Institut Pasteur de l'Afrique occidentale française.

C'est ainsi qu'il a été l'auxiliaire de nos regrettés Collègues : Gaston Bourret, Fernand Noc, René Guillet et André et Marcel Leger.

Je suis assuré que s'ils étaient ici, nos Collègues Alexandre Lafont et Ferdinand Heckenroth, sous la direction desquels il a également servi, se seraient associés à l'éloge que je fais de lui. M. Thiroux, ici présent, partage les mêmes sentiments que moi.

C'est Baury qui seconda Lafont lorsque celui-ci fut chargé en 1913, du transfert, à Dakar, du Laboratoire de bactériologie de Saint-Louis, c'est lui qui assista André Leger lorsqu'il fallut, à l'occasion d'une épidémie de peste, intensifier la fabrication du vaccin antipesteux. Il serait trop long de m'étendre sur le rôle qu'il a joué dans le fonctionnement pratique de nos laboratoires sénégalais, et me résumant, il me suffira de dire qu'il participa à toutes les recherches poursuivies sur les endémo-épidémies africaines : paludisme, maladie du sommeil, fièvre jaune, peste.

A son rang modeste mais cependant si utile, il a servi la Maison de Pasteur, à laquelle il se sentait profondément attaché car il se considérait à juste titre comme faisant partie de la famille pastorienne.

D'un caractère égal, toujours de bonne humeur, toujours prêt à rendre service, il n'était nullement soucieux de ses intérêts, s'en remettant à ses chefs du soin de s'en occuper.

Il était titulaire de la Médaille de sauvetage et de plusieurs Médailles des épidémies. J'ai eu la satisfaction d'obtenir pour lui, en 1931, la Croix de la Légion d'Honneur, récompense d'une longue vie coloniale, consacrée au soulagement de la souffrance humaine et à la préservation de la race noire contre les meurtrières maladies auxquelles elle est exposée.

Il était rentré récemment en France, pour s'y fixer définitivement. Il disparaît quelques semaines seulement après la mort de sa femme, ne laissant pas de famille directe.

L'hommage que j'ai tenu à rendre aujourd'hui à cet homme de bien et auquel vous vous associerez certainement, apportera le témoignage que les Pastoriens coloniaux qu'il a servis, avec tant de zèle, savent se souvenir et sauront ne pas oublier.

ALLOCUTION DU PRÉSIDENT

Mes chers Collègues,

Le début de chaque nouvelle période d'exercice ramène l'opportunité d'un bref retour en arrière sur les principaux événements de l'année écoulée. En me conformant à cet usage, je tiens tout d'abord à marquer que, grâce à vous, grâce aux efforts de tous ceux qui, de près ou de loin, collaborent à son œuvre, notre Société a vécu, en 1937, une année pleine d'une activité qui n'a connu aucune défaillance. Si la définition des années heureuses est d'être sans histoire, nous devons évidemment la tenir pour telle.

Selon la loi fatale, des deuils sont cependant venus assombrir notre horizon. Si nos pertes furent moins nombreuses qu'en l'an 1936, nous n'en avons pas moins vu disparaître plusieurs collègues de grand mérite. J'ai le devoir de saluer une dernière fois ici la mémoire de ceux de nos membres disparus l'an dernier : H. Gros, E. Jamot, E. Larrousse parmi les membres français, A. Gilruth, R. Knowles parmi nos correspondants étrangers. Je tiens à associer à ces noms regrettés celui d'André Sergent, jeune collaborateur plein d'avenir que la Société se réjouissait d'accueillir, un jour très proche, parmi ses membres titulaires et qui vient de nous être si prématurément ravi.

Les vides survenus dans nos rangs, au cours de l'an dernier, ont été comblés par des élections diverses. Mme Delanoë, MM. P. Huard, M. Marneffe ont été élus membres titulaires aux élections de juin, MM. Montestruc, Ragiot, Sicault, Trensz à celles de décembre. Ces élections, en raison du nombre de plus en plus élevé des candidatures qui nous parviennent, obligent les Commissions à une sélection de plus en plus attentive. Notre choix se trouve ainsi renforcé dans sa valeur. J'en dirai autant pour ce qui concerne les élections des membres étrangers. Nous ne disposions, au mois de décembre, que de deux places de membres correspondants ; elles ont été attribuées à MM. Lorando et de Langen. Dans nos cadres actuels, nous comptons 389 membres, dont 226 membres français.

Nos séances de l'an dernier ont été largement remplies par des communications et discussions nombreuses sur des sujets très variés. Un certain nombre d'entre elles ont été agrémentées de projections photographiques et cinématographiques, dont M. Jeantet veut bien nous assurer toujours la réalisation impeccable, avec une obligeance à laquelle je tiens à rendre hommage. Vous n'avez certes pas oublié la présentation par M. Fraenkel, de l'Imperial College of Science

de Londres, d'un film tout à fait remarquable sur le développement de la mouche à viande, film pour la première fois projeté en France. MM. WEINBERG et PICADO nous ont également fait passer sous les yeux une instructive documentation cinématographique sur les serpents de Costa-Rica. M. J. DESCAZEAUX a bien voulu, en nous entretenant d'un pays d'élevage inattendu et peu connu, celui de la Patagonie chilienne, nous projeter d'intéressantes vues photographiques de ces régions déshéritées, mais pourtant prospères, qui confinent au Cap Horn. Je remercie encore une fois les auteurs de ces présentations hors série, qui relèvent l'attrait de nos séances.

Le nombre des pages de nos Bulletins, dont le volume entier atteint, pour 1937, le chiffre de 956 pages, exprime l'activité, toujours intense, de notre publication. Elle représente, pour nos Secrétaires généraux et leur collaboratrice Mme P. J. MASSON, une charge évidemment lourde. En raison de l'élévation considérable des frais de l'impression, un nouveau relèvement compensateur a dû être apporté aux prix de vente et d'abonnement des Bulletins. Aussi devons-nous enregistrer, avec d'autant plus de satisfaction, la reprise sérieuse qui s'est manifestée au cours de l'an dernier sur les abonnements étrangers. Nous faisons face avec confiance aux charges nouvelles dont nous a gratifiés l'année 1937.

En dehors de nos deux anciennes sociétés filiales, de l'Ouest africain et de Madagascar, nous avons vu venir à nous, pour la publication de leurs séances, deux autres groupements scientifiques. La Société de Médecine et d'Hygiène coloniale de Marseille qui, sous la présidence de notre distingué collègue le professeur CH. JOYEUX, fait preuve de la meilleure activité, nous adresse régulièrement des communications variées et pleines d'intérêt. Nous avons appris également avec plaisir la constitution, sous l'impulsion heureuse de notre excellent collègue le docteur CAZANOVE, d'une Société médicale de l'Afrique Equatoriale française. Cette jeune Société, à laquelle je tiens à exprimer ici tous nos vœux de prospérité, trouvera également auprès de nous le meilleur accueil pour la publication de ses principaux travaux. Je voudrais ici former l'espoir que de tels groupements parviennent à stimuler les efforts de lutte contre les grandes affections locales et qu'en particulier la prophylaxie de la Maladie du Sommeil dans certaines régions où se manifeste une recrudescence inconstestable comme en Afrique Occidentale Française, puisse recevoir de ces associations, bien placées pour juger des questions. le bénéfice d'une nouvelle activité.

L'année qui vient de s'écouler nous a appelés à désigner un nouveau titulaire pour l'attribution du Prix de la Société, la grande Médaille d'Or à l'effigie de A. LAVERAN. Le choix de la Commission, que vous avez ratifié par des applaudissements unanimes, s'est

porté sur notre Collègue Georges Blanc. Dans le même ordre d'idées, c'est également avec plaisir que nous avons appris l'attribution à M. Brumpt de la Médaille d'Or B. Nocht. Nous lui adressons nos vifs compliments.

La remise de la Médaille d'Or de la Société à M. Blanc aura lieu à la séance de mars. Ce sera en même temps pour nous l'occasion de commémorer, en donnant un éclat spécial à cette séance, les trente ans d'âge de notre Société. A cette occasion, le docteur Louis van den Berghe, de l'Institut de Médecine tropicale Prince Léopold, à Anvers, qui a bien voulu répondre à l'invitation de M. le Directeur de l'Institut Pasteur et à la nôtre, viendra nous parler de son récent voyage au Congo belge et présentera une magnifique documentation photographique sur la géographie médicale des régions parcourues.

La Commission d'Organisation des Congrès internationaux associés de médecine tropicale et du paludisme qui doivent se tenir à Amsterdam en septembre prochain, ayant invité notre Société à constituer un Comité français pour ces Congrès, nous avons tenu à répondre aussi largement que possible à cette demande. Par les soins de nos Secrétaires généraux un comité a été constitué, sous la Présidence d'Honneur de M. Louis Martin, Directeur de l'Institut Pasteur. Une première réunion de la Commission exécutive a été tenue en novembre dernier, sous la présidence de M. F. Mesnil. Elle a établi une liste de rapporteurs et un programme de communications diverses qui doivent assurer une représentation favorable des savants français et de notre Société à cette manifestation internationale de Pathologie exotique.

Messieurs, l'année qui vient de finir cède maintenant la place à une nouvelle période d'exercice pour les Membres de notre Bureau et de notre Conseil d'Administration. Avant de commencer nos travaux, permettez-moi d'exprimer tout d'abord à MM. les Vice-Présidents Langeron et Lecomte, dont le mandat vient aujourd'hui à expiration, tous nos remerciements pour l'intérêt qu'ils n'ont cessé de témoigner à notre Société pendant la durée de leur collaboration à la Présidence. Leur désignation comme Membres du Conseil nous permettra heureusement de profiter encore, pendant une nouvelle période de deux ans, de leur expérience et de leur dévouement.

J'adresse nos compliments et nos vœux à MM. E. Fourneau et Gaudücheau à qui la Société unanime a tenu à marquer, en les appelant à la Vice-Présidence, la considération et l'estime qu'elle leur porte.

Je tiens à témoigner aussi notre gratitude aux Membres divers de notre Bureau, à MM. Deschiens et Pons, à notre dévoué tréso-

rier M. TENDRON, à nos Secrétaires MM. J. COLAS-BELCOUR et GIROUD ainsi qu'à Mme P. J. MASSON, notre Secrétaire administrative, qui veulent bien, chacun dans leurs fonctions respectives, nous consacrer une part plus ou moins importante de leur temps et de leur activité, ce dont nous leur sommes très obligés. Je leur exprime, ainsi qu'à vous tous, mes chers Collègues, tous mes vœux les plus cordiaux pour cette présente année.

J'invite MM. E. FOURNEAU et GAUDUCHEAU à prendre place au Bureau.

3e CONGRÈS INTERNATIONAL DE MÉDECINE TROPICALE

(Congrès Associés de Médecine Tropicale et du Paludisme).

Le Comité Français du Congrès International de Médecine Tropicale, Amsterdam, septembre 1938, porte à la connaissance des adhérents éventuels au Congrès les dispositions suivantes prises par le Comité d'Organisation néerlandais :

Seront qualifiés pour présenter des rapports ou des communications, les rapporteurs ou participants directement invités par le Comité Néerlandais ou le Comité Français du Congrès.

Les rapporteurs disposeront de 20 minutes pour présenter leurs rapports.

Les participants disposeront de 15 minutes pour faire leurs communications.

En outre, chaque membre adhérent au Congrès aura la faculté de participer à la discussion des questions mises à l'ordre du jour pendant 5 minutes.

La liste des questions mises à l'ordre du jour du Congrès est la suivante :

A. *Section de Médecine Tropicale :*

1. Maladies de carence.
2. Fièvre jaune.
3. Leptospiroses.
4. Filariose.
5. Vaccination contre l'infection pesteuse.

B. *Section du Paludisme :*

1. Races d'anophèles.
2. Souches de *Plasmodium*.
3. Traitement par la quinine et par les médicaments synthétiques.
4. Prophylaxie.
5. Assainissement et colonisation.

C. *Section de Pathologie Tropicale comparée :*

1. Maladies de carence.
2. Lutte contre la rage.
3. Rickettsioses et vaccination contre les fièvres exanthématiques.
4. Destruction et extermination des glossines.

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

TRAITÉ DES ULTRA-VIRUS DES MALADIES HUMAINES

M. Lépine. — Nos connaissances se rapportant aux ultra-virus et aux maladies humaines qu'ils provoquent progressent avec une surprenante rapidité. Au rythme accéléré des découvertes, la moisson des faits nouveaux décourage, par son ampleur même, celui qui voudrait la saisir par la seule lecture des travaux originaux, et la curiosité du chercheur ne peut plus être satisfaite qu'au prix d'une vaste et laborieuse érudition.

Pour cette raison, avec M. Levaditi, nous avons estimé utile la publication d'un ouvrage sur *Les Ultra-virus des maladies humaines* (1), où chaque sujet serait traité par des auteurs le connaissant à fond pour l'avoir enrichi de contributions personnelles. Tout en respectant l'équilibre et les limites indispensables à une œuvre didactique, un Traité comme celui que nous présentons vient au secours du lecteur lassé par l'aridité des recherches bibliogra-

(1) C. Levaditi et P. Lépine *Les Ultra-virus des Maladies humaines*. Maloine éditeur. Paris, 1938. 1 vol. relié de 1.286 pages, avec 263 figures et 1 planche en couleurs.

phiques et cependant soucieux d'une documentation rigoureuse.

Les collaborateurs du Traité comprennent des noms que des découvertes notoires ont fait connaître au monde scientifique médical, et aussi quelques jeunes travailleurs doués d'une compétence indiscutable dans la matière. Tous ont essentiellement tenu à apporter au lecteur, que celui-ci soit clinicien ou homme de laboratoire, une vue d'ensemble sur chacune des questions abordées, en exposant, succinctement parfois, mais toujours aussi complètement que possible, les faits acquis et les données actuelles du problème, tout en lui fournissant le moyen de remonter aux sources et de consulter les travaux les plus importants et les plus originaux parmi ceux qui ont contribué au développement du sujet traité.

Dans cet esprit, les auteurs n'ont négligé aucune des notions indispensables à la clarté du sujet, tout en situant au premier plan l'étude de l'*ultra-virus*, agent pathogène spécifique. Ils ont tenu à illustrer chacun de leurs articles par une abondante iconographie, et surtout à l'accompagner d'une documentation bibliographique aussi complète que possible.

Tous les ultra-virus provocateurs de maladies humaines ont été décrits avec les détails que comportent les sujets. Plus encore, pour des raisons d'ordre technique et pour répondre à un désir qui nous a été exprimé, il nous a paru nécessaire de comprendre parmi les sujets traités le groupe des fièvres exanthématiques, bien que celles-ci soient causées par des agents figurés, les *Rickettsia*, mais dont la nature, à l'heure actuelle, n'est pas complètement définie et que beaucoup de leurs propriétés rapprochent des virus filtrables proprement dits.

M. Levaditi, dans le premier article de l'ouvrage, expose l'état actuel de nos connaissances concernant la *Nature et le comportement des ultra-virus ;* M. Gratia y ajoute ses conceptions personnelles ayant trait aux *Rapports entre les ultra-virus*, d'une part, et *le bactériophage et les virus des plantes*, d'autre part. M. Gastinel traite de la *Variole* et de la *Vaccine*, et M. Bijl de l'*Encéphalite post-vaccinale*. Les *Encéphalites*, l'*Herpès*, la *Rage*, le *Zona*, font l'objet de monographies rédigées par MM. Levaditi, Nicolau, Lépine et Wohlwill. Le problème du *Typhus exanthématique* est exposé par M. Lépine, celui de la *Fièvre jaune* par M. C. Mathis, et celui de la *Dengue* par M. G. Blanc. Un chapitre important est consacré par M. Levaditi à la *Poliomyélite*, dont M. G. Hornus étudie l'immunité. La *Maladie de Nicolas et Favre* est traitée par MM. C. et J. Levaditi, alors que MM. Mesrobeanu, Haber, Vieuchange et Kreis exposent nos connaissances sur la *Purification biologique du virus vaccinal*, sur l'*Influenza*, la *Psittacose* et les

Méningites lymphocytaires. Une importante contribution technique à l'étude théorique et pratique des ultra-virus pathogènes est fournie par les articles de MM. Lecomte du Noüy, Galloway, Plotz et Lépine, traitant des méthodes de *Filtration*, d'*Ultrafiltration* et de *Culture des ultra-virus en présence de cellules embryonnaires et in vitro*, des *Méthodes microscopiques et histologiques*, ainsi que des *Techniques expérimentales* propres aux ultra-virus.

La Maison Maloine a su donner à cet ouvrage une réalisation impeccable, dans une présentation luxueuse.

PRÉSENTATION DE DOCUMENTS

PRÉSENTATION DE DOCUMENTS PHOTOGRAPHIQUES ET EXPOSÉ SUR LA FAUNE ANOPHÉLIENNE DE MALAISIE (1)

Par H. GASCHEN

La faune anophélienne de Malaisie ressemble dans ses grandes lignes à celle d'Indochine, mais l'importance relative des diverses espèces comme vectrices du paludisme offre un certain nombre de différences en rapport avec la climatologie locale de contrées à moins de 500 km. de l'Equateur.

Tandis qu'en Indochine, nous avons actuellement un peu plus d'une vingtaine d'espèces, Gater signale en Malaisie 39 espèces, sous-espèces ou variétés.

Il est maintenant amplement démontré que toutes les espèces anophéliennes ne transmettent pas le paludisme de la même façon et que leurs caractères biologiques varient avec les facteurs climatologiques, physiographiques et géographiques locaux. Certaines espèces sont « sauvages » ; leurs gîtes larvaires sont dans la brousse, leurs femelles exploitent les animaux sauvages. D'autres sont « domestiques », leurs larves peuplent les collections d'eau à

(1) M. H. Gaschen, envoyé par le Gouvernement Général de l'Indochine, à Singapore afin d'y suivre le Cours de Malariologie de la Société des Nations, a présenté une série de documents photographiques concernant la lutte anti-anophélienne en Malaisie et fait un exposé des principales méthodes utilisées par les Services britanniques locaux. Il en donne ici le résumé.

proximité des agglomérations humaines et les adultes trouvent dans les habitations les conditions optima d'existence. Le professeur ROUBAUD a souvent insisté sur le fait que le pouvoir pathogène d'une espèce était fonction du contact étroit qu'elle entretenait avec l'homme, tandis que les autres, le plus grand nombre heureusement, n'ont avec le réservoir du virus humain que des rapports si incertains que leur rôle dans la transmission de l'hématozoaire semble être extrêmement réduit. Les auteurs anglais résument nos connaissances sur les relations de ces espèces avec le paludisme par ces mots : « No evidence » qui expriment bien l'incertitude dans laquelle nous sommes encore sur l'importance du point de vue malariologique d'un grand nombre d'espèces.

Sur 39 espèces décrites en Malaisie, 7 ont été reconnues, par la découverte d'individus infectés, vecteurs d'endémies ou d'épidémies; 8 sont soupçonnées plus ou moins, bien que la preuve indiscutable manque encore : le moustique infecté. Le reste ne semble jouer aucun rôle dans la transmission naturelle du paludisme. Enfin, sur ces 7 espèces, 3 sont considérées comme étant des vecteurs majeurs, c'est-à-dire des anophèles dont la répartition géographique coïncide avec la distribution d'une endémie palustre intense ou avec l'apparition d'épidémies souvent meurtrières. Ces trois espèces sont : *Anopheles umbrosus*, *A. sundaïcus*, *A. maculatus*.

Toute la lutte antimalarienne en Malaisie a été dirigée contre l'une ou l'autre de ces trois espèces. Les résultats obtenus, dont sont à juste titre très fiers nos collègues britanniques, démontrent la valeur prophylactique des méthodes anti-anophéliennes en vue de l'éradication locale du paludisme dans les régions tropicales, où règne naturellement une haute endémicité palustre. Toutefois les méthodes appliquées en Malariologie sont fonction des bases scientifiques établies après de longues études sur la biologie de chacune des espèces pathogènes. Il était donc logique de rechercher parmi les caractères biologiques le point faible le plus accessible et d'y porter les efforts faits en vue de la disparition de l'espèce vectrice.

L'importance économique et stratégique des Straits Settlements a conduit les Anglais à lutter énergiquement contre l'endémie palustre qui menaçait de compromettre l'essor des Etablissements britanniques.

Dès 1901, Sir MALCOLM WATSON, pour sauver de la ruine le nouveau centre et port de commerce de Port-Swettenham sur la côte occidentale de la Péninsule malaise, réalisait la première grande expérience de lutte anti-anophélienne. Il comprit que, dans ce pays neuf où porteurs de gamètes et anophèles pullulaient, le succès ne pouvait provenir du contrôle malariologique d'une population essentiellement flottante, libre de toute contrainte. C'est alors que

WATSON s'attaqua au facteur anophèle, sa disparition éventuelle entraînant la rupture de la « chaîne palustre » :

Homme malade — Moustique — Homme sain.

L'étude entomologique des anophèles de la région de Port-Swettenham avait montré que les espèces étaient distribuées suivant des zones bien déterminées.

Au bord de la mer, dans les collections d'eau saumâtre, pullulent les larves d'*A. sundaicus*, dans l'arrière-pays immédiat, plat, largement irrigué par les eaux de précipitation, recouvert d'une végétation intense, *A. umbrosus* trouve les conditions optima de développement ; enfin dans la zone des collines, dans les eaux claires des émergences, nous rencontrons les larves d'un autre anophèle *A. maculatus* qui a été reconnu, grâce à de nombreuses dissections positives, comme étant le vecteur majeur du paludisme dans les régions accidentées de la Péninsule.

A part les trois espèces citées, d'autres anophèles ont été trouvés infectés à diverses occasions : ce sont *A. barbirostris*, *A. sinensis*, *A. minimus*, mais ils ne jouent en Malaisie que des rôles secondaires, tandis qu'ailleurs ils peuvent se révéler particulièrement pathogènes. Ainsi en Indochine, je rappelle que le vecteur majeur qui est lié à toutes les situations palustres graves sur le territoire de l'Union est *A. minimus* que l'on ne rencontre que dans le Nord des Straits Settlements, tandis que *A. sundaicus* et *A. maculatus* ne jouent en Indochine de rôle pathogène que très localement. *A. umbrosus*, vecteur majeur en Malaisie n'y a pas encore été rencontré.

Ces variations du pouvoir pathogène et de la répartition géographique des diverses espèces mettent en garde contre l'application pure et simple des méthodes prophylactiques vues ailleurs. Elles ne doivent être mises en œuvre dans un pays donné qu'après une étude approfondie de la faune anophélienne locale.

La position géographique des divers pays qui nous occupent, explique ces différences de répartition anophélienne : tandis que le Nord de la Péninsule malaise atteint à peine le 7e degré de latitude Nord, l'Indochine s'étend du 11e au 22e.

Un principe doit être à la base de la prophylaxie spécifique :

Adopter le point de vue du moustique

et s'en servir pour créer artificiellement des conditions défavorables à l'oviposition. Les femelles gravides, privées des gîtes favorables, iront chercher ailleurs les conditions optima pour le développement de leurs larves.

Quelles sont donc les caractères biologiques de ces trois espèces si dangereuses en Malaisie et quelles sont les mesures qui peuvent assurer leur disparition de certaines zones ?

Anopheles umbrosus. — Nous l'étudions en premier, non à cause de son importance numérique, mais parce qu'il est le moustique de la jungle primitive, dense, marécageuse, telle qu'elle existait avant la création des plantations d'hévéas ; il est le premier occupant des lieux, celui que l'homme a rencontré dès son contact avec la forêt tropicale lorsqu'il a voulu prendre sur son domaine le sol qui lui était nécessaire pour vivre.



Fig. 1. — Gîtes à *Anopheles umbrosus* dans un canal longeant une route. Les larves pullulent dans les herbes. Dans le tronçon nettoyé du premier plan, les gîtes ont complètement disparu.

Les avis sont partagés sur le rôle pathogène de cet anophèle si nous considérons l'Extrême-Orient : Walch, aux Indes Néerlandaises, a montré que *A. umbrosus* manifeste une grande préférence pour le sang humain, ce qui l'autorise à penser qu'il joue un rôle pathogène important. Swellengrebel, Schuffner, Soesilio l'ont trouvé infecté à des taux très variables. Par contre, en Malaisie, les auteurs sont unanimes : Williamson, Scharff, Barrowmann, Gater estiment que *A. umbrosus* est un vecteur extrêmement

important dont la présence à proximité des habitations est toujours liée à un paludisme intense

Pour Gater, la cause de ces divergences réside dans le fait que cette espèce possède des variétés ou des races encore mal définies. Ses gîtes naturels se trouvent dans la brousse épaisse, ombragée, où l'eau, chargée de matières organiques, prend une teinte brune très caractéristique.

Les gîtes artificiels se rencontrent dans les fossés d'évacuation des eaux de ruissellement le long des routes, dans les terrassements abandonnés. L'herbe ou les broussailles ont envahi les bords de ces collections d'eau, la forêt voisine projette son ombre;



Fig. 2. — Drainage anti-*umbrosus* bien exécuté. Le canal est libre de toute vegétation et bien ensoleillé.

toutes les conditions sont donc réunies pour favoriser la ponte de *A. umbrosus.*

En résumé, ce moustique (larves et adultes) cherche l'ombre. Ce sera le « défaut de la cuirasse » sur lequel sera basée la prophylaxie spécifiquement adaptée à cette espèce. Il suffira donc d'ensoleiller les gîtes, de dégarnir soigneusement les rives des fossés, des voies d'eau, des mares pour faire disparaître les larves.

Toutefois n'oublions pas le « point de vue du moustique » : la

méconnaissance de ce principe a fait passer longtemps inaperçu l'héliophobie si absolue des larves de cette espèce. On estimait ensoleillés des gîtes qui ne l'étaient pas car, étant données les dimensions des larves, l'ombre portée par une touffe d'herbe peut être aussi efficace que celle portée par la forêt. En conséquence, le nettoyage des gîtes comporte la disparition totale de toute végétation au contact immédiat de l'eau, la mise à nu de la terre bordant les collections d'eau.

Le pétrolage n'a pas dans la lutte anti-*umbrosus* l'importance qu'il a ailleurs car les minimes collections d'eau échappent à l'observation des coolies pétroleurs si, faute de débroussaillement, elles sont dissimulées sous la végétation ; d'autre part, si elles sont dégagées et propres, l'exposition brutale au soleil suffit amplement à assurer la destruction de toutes les larves. Ces mesures prises dans un rayon d'un demi-mille à partir des dernières maisons à protéger, entraînent une disparition complète de l'espèce anophélienne visée et la baisse très rapide des indices infectieux de la population infantile locale. Mais, éloignement serait plus exact que disparition, car l'insecte reste aux portes du cercle de protection et la négligence ou les restrictions par raison d'économie des nettoyages des canaux ont toujours entraîné la réapparition de cet anophèle, avec toutes ses conséquences.

Anopheles sundaicus. — Cette espèce tropicale dont les larves sont adaptées aux eaux saumâtres est, en Malaisie, le vecteur majeur du paludisme côtier. Les gîtes larvaires pullulent dans toutes les irrégularités du sol des terrains recouverts de palétuviers abattus ou en partie exploités. Ces zones sont à un niveau légèrement supérieur à la cote maxima atteinte par la marée quotidienne, mais néanmoins inférieur au niveau supérieur des marées bi-mensuelles ou des grandes marées d'équinoxe.

Il en résulte un apport à long terme d'eau de mer dans les collections d'eau de précipitation de l'arrière-pays immédiat. L'eau saumâtre qui résulte du mélange constitue le milieu de choix pour le dépôt des pontes de *A. sundaicus*.

Il suffira donc d'empêcher la formation des lagunes d'eau saumâtre pour supprimer du même coup la possibilité de développement de cette espèce si facilement vectrice.

C'est WATSON qui, le premier, prit les mesures adéquates pour atteindre ce résultat par :

La construction de digues interdisant l'accès de l'eau de mer dans les terrains bas adjacents ;

Les comblements et la mise en culture des terrains récupérés sur la mer ;

L'aménagement de « portes à marée » pour assurer l'évacuation des eaux douces, tout en empêchant le reflux d'eau de mer dans le réseau drainant. Ces installations sont mues à la main ou sont automatiques. Elles sont ouvertes à marée basse et fermées à marée haute.

L'action des portes à marée se fait sentir de deux façons différentes. Tout d'abord en interdisant le reflux des eaux salées, ensuite par le violent courant descendant qui s'établit lors de l'ouverture des portes par le fait de l'abaissement du niveau de base et qui, en balayant les rives des canaux, entraîne à la mer les larves qui auraient pu néanmoins se développer.



Fig. 3. — Vue aval d'une « Porte à marée » dans Carey Island; une telle installation empêche la formation de lagunes d'eau saumâtre favorables au développement de *Anopheles sundaicus*.

La valeur de la prophylaxie anti-*sundaicus* a été largement démontrée en de nombreux points de la Malaisie.

L'expérience tentée à Port-Swettenham était particulièrement satisfaisante, puisqu'en trois ans l'incidence palustre tombait au 1/5 de ce qu'elle était ; aujourd'hui Port-Swettenham est, ainsi que le dit Barrowmann, autant renommé pour sa salubrité qu'il l'était autrefois pour sa haute endémie palustre.

A une vingtaine de kilomètres de Port-Swettenham, Carey Island est aussi un exemple typique. Dans cette île de 12.000 hectares, avec une population de 5.000 âmes, deux vecteurs superposaient eurs effets : *A. umbrosus* et *A. sundaicus*. Nous avons vu en quoi consistait la lutte anti-*umbrosus*, quant à *A. sundaicus*, là aussi digues, drainages, portes à marée ont eu raison de cet anophèle ; là aussi l'indice splénique est tombé au voisinage de zéro.

Anopheles maculatus. — Cette espèce dépose ses œufs dans les eaux claires des émergences ensoleillées, dans les multiples vasques des thalwegs rocailleux des torrents de montagne. En résumé : du soleil et de l'eau claire. Donc, en privant les femelles pondeuses de ces deux facteurs, on pouvait espérer voir disparaître une espèce particulièrement dangereuse puisque *Anopheles maculatus* est le moustique responsable du paludisme qui a décimé le personnel des premières plantations de caoutchouc installées sur les flancs et au pied des collines boisées de Malaisie.

Les méthodes prophylactiques auxquelles on peut avoir recours contre cette espèce peuvent être résumées comme suit :

a) La captation de toutes les eaux d'émergences et leur évacuation par drainage souterrain ou drainage à ciel ouvert.

b) L'aménagement d'ombrages épais sur les canaux à ciel ouvert.

c) La dispersion des larves par la méthode du « Sluicing ».

d) L'application de larvicides (pétrole, vert de Paris).

Le drainage, méthode dispendieuse certes, mais parfaite, a été largement appliqué à Singapore par Hunter, Scharff et Faris. L'importance considérable de cette place a permis d'investir d'énormes capitaux pour l'éradication du paludisme dans toute la ville et sa banlieue. Toutes les collines entourant Singapore sont drainées et le *Health Office* ajoute chaque année quelques kilomètres de drains au réseau déjà existant. Des équipes antimalariennes en assurent l'entretien et des sanctions atteignent les récalcitrants. L'assainissement du champ de courses de Singapore montre bien la foi qu'ont les Anglais dans la lutte anti-anophélienne. Les données du problème étaient les suivantes :

1° Une zone vallonnée où abondaient les émergences.

2° De multiples gîtes à *A. maculatus* reconnu localement vecteur majeur du paludisme.

3° Groupement temporaire et périodique d'une foule dense d'individus stationnant souvent jusqu'à la nuit. A part cela presque pas d'habitations permanentes.

Les autorités sanitaires n'ont néanmoins pas hésité à assainir cette zone et à y consacrer des crédits considérables : 2.000.000 de Str. D. ont été nécessaires. Tous les moyens de lutte anti-*maculatus* ont été mis en œuvre : drainages souterrains des ravins et leur transformation en vallons gazonnés, respect de la jungle, points d'eau antimalariens, drains de contour, contrôle serré des nouvelles émergences et leur pétrolage immédiat en attendant des travaux définitifs.

Comme résultat de tous ces efforts, nous trouvons au milieu d'une nature tropicale chaude, humide, marécageuse, où les mous-

tiques devraient pulluler, des zones complètement assainies d'où les anophèles ont pratiquement disparu.

Toutefois des méthodes plus économiques peuvent être envisagées. Le « Flushing » ou « Sluicing » en est une. Facile à appliquer en pays accidenté, ce système a été mis en valeur et popularisé par le professeur WILLIAMSON pour l'assainissement de Penang et de sa banlieue.

Il consiste en un barrage établi à travers les thalwegs à surveiller. L'eau retenue est libérée périodiquement et balaye le thalweg régularisé quelque peu préalablement. Le flot bouleverse les gîtes et détruit les larves. Le ravin est seul aménagé, mais la brousse environnante ne doit pas être touchée car l'ombre qu'elle projette est un sûr garant de l'absence de larves de *A. maculatus* dans les collections d'eau dissimulées sous le feuillage. L'ignorance du caractère essentiellement héliophile de cette espèce a entraîné de graves échecs dans des plantations où un défrichement intensif a favorisé le développement de *A. maculatus*.

Un chapitre particulièrement intéressant de la lutte antimalarienne en Malaisie est la prophylaxie par les « méthodes naturelles » du paludisme en milieu rural. On ne peut disposer pour la protection d'une population indigène disséminée dans la brousse, de moyens financiers comparables à ceux dont disposent les *Health Offices* de villes telles que Singapore ou Penang. Le malariologiste, chargé de l'état sanitaire de populations indigènes rurales, est obligé d'avoir recours à des méthodes économiques compatibles avec les moyens restreints dont il dispose. C'est dans ce but que WILLIAMSON et SCHARFF ont préconisé les « méthodes naturelles » sur la base des principes suivants :

1° Les méthodes de prophylaxie antimalarienne doivent être assez simples pour pouvoir être surveillées par des profanes et être pratiquées par les villageois eux-mêmes.

2° En l'absence de personnel antimalarien et devant le manque d'argent, le mieux est pour chacun d'arriver à cette prophylaxie par ses propres moyens.

3° Les matériaux utilisés pour la prophylaxie doivent pouvoir être obtenus localement, être bon marché ou même de valeur négligeable au moins jusqu'à ce qu'existent des produits plus efficaces et meilleur marché que les larvicides actuels.

Le professeur WILLIAMSON, dont la foi dans l'œuvre qu'il poursuit est remarquable, estime que le premier objectif à atteindre est d'intéresser l'indigène lui-même aux efforts faits pour améliorer son état hygiénique et sanitaire. Il suffit souvent d'un individu plus compréhensif que l'on guide dans l'aménagement de son domaine, pour éveiller dans le village une sympathie qui progresse lentement

mais régulièrement. Nous avons pu voir dans un village une maison munie d'un puits cimenté, le chemin d'accès à la maison était pavé et un drain ouvert assurait l'évacuation des eaux domestiques. Premiers pas de prophylaxie individuelle qui étaient encouragés par la fourniture gratuite de menus matériaux tels que ciment, drains, mixture antimalarienne, moustiquaire neuve. Le bénéficiaire de ces petits avantages devient ainsi un excellent agent de propagande antipalustre et hygiénique en général.

Une excellente idée de vulgarisation en milieu rural est le « Musée » antimalarien tel que nous l'avons vu en pleine brousse; une paillote bien propre abrite une modeste et naïve collection



Fig. 4. — « Musée antimalarien » installé dans un village des environs de Penang dans le but de vulgariser la lutte anti-anophélienne parmi les indigènes.

contre le paludisme; quelques tracts et dessins faits par l'agent antimalarien lui-même en langue du pays, deux ou trois tasses contenant des larves de moustiques, quelques modèles réduits de « Sluices » faits avec des caisses d'emballage, un lit miniature avec moustiquaire et... poupée !

Toutes choses parfaitement adaptées au développement intellectuel des visiteurs et propices au but poursuivi : frapper l'imagination de l'indigène et l'amener progressivement à collaborer et à faire sa prophylaxie lui-même.

Son exemple et son bien-être gagneront à sa cause ses voisins. Peu à peu, dans les campagnes, le fléau social qu'est le paludisme rural régressera, non devant de coûteux travaux en ciment, mais devant l'effort de l'individu qu'un « Standard » de vie plus élevé aura rendu plus entreprenant et plus aisé.

L'œuvre réalisée par Watson, ses collaborateurs et ses successeurs prouve la place importante qu'attribuent aux anophèles les malariologistes britanniques.

La lutte anti anophélienne menée avec esprit de suite et énergie a transformé la Malaisie en faisant de cette terre de prédilection du paludisme, une contrée où l'Européen peut vivre et travailler sans avoir à payer de tribut au fléau qui a décimé les pionniers de l'expansion européenne en Extrême-Orient.

CORRESPONDANCE

M. F. Trensz, élu membre titulaire à la séance de décembre dernier, et M. N. Lorando, d'Athènes, élu membre correspondant, adressent leurs vifs remerciements à la Société.

COMMUNICATIONS

LE POUVOIR INFECTANT DES CROTTES DE POUX PRÉALABLEMENT INOCULÉS DE VIRUS TRACHOMATEUX

Par A. CUÉNOD, R. NATAF et G. LOUKITCH

Nos recherches expérimentales publiées au cours des années 1934-1935-1936 et 1937 (1) (2) ont démontré, à la suite des constatations morphologiques de Busacca et des nôtres propres, que le trachome est lié à la présence morphologiquement décelable d'une *Rickettsia*, celle-ci étant l'agent du trachome ou tout au moins le témoin constant du virus trachomateux.

Poursuivant ces recherches, à l'Institut Pasteur de Tunis, nous avons cherché à savoir si les crottes des poux, préalablement inoculés de virus trachomateux, étaient infectantes.

Un premier lot de poux neufs inoculés le 9 juillet 1937 avec le prélèvement conjonctival pratiqué sur un jeune trachomateux (A. Z., âgé de 10 ans et atteint de tr. II *a* pur) a servi à infecter, par passages successifs, de nouveaux lots de poux neufs le 22 juillet 1937, puis le 5 août 1937. A chacun de ces trois passages, on constate la présence d'éléments rickettsiens dans l'intestin de poux, après l'inoculation.

Les crottes des poux du *troisième passage*, pratiqué le 5 août 1937, sont recueillies le 9 août 1937 et desséchées pendant 48 heures (dessiccation à la glacière par le Cl^2Ca). Le 11 août 1937, les crottes ainsi desséchées sont émulsionnées dans 1 cm^3 de sérum physiologique et cette émulsion est inoculée à la conjonctive de l'œil droit d'un *Macacus innus* femelle « Ly ».

Les yeux de Ly, soigneusement expertisés auparavant, s'étaient montrés parfaitement sains.

Le 24 août 1937, soit 13 jours après l'inoculation, Ly est examinée. On note à l'œil droit une conjonctive supratarsienne hyperémiée et, sur le bord supérieur du tarse légèrement hyperplasié, on

(1) A. Cuénod. Ligue du trachome, séance scientifique du 11 mai 1934. *Arch. Institut Pasteur de Tunis*, janvier 1935, t. XXIV, pp. 86-91.

(2) Cuénod et Roger Nataf. *Arch. d'Opht.*, août 1935, mars 1936, mai 1936; *Arch. Institut Pasteur Tunis*, t. XXV, fasc. 2, avril 1936, pp. 295-312, et t. XXVI, fasc. 1, mars 1937, pp. 1-12.

peut noter trois follicules disposés en chapelet ainsi qu'une hyperplasie des angles.

Cet état se montre plus accusé encore lors des examens suivants qui révèlent l'existence de plusieurs follicules de néoformation et, le 28 septembre 1937, soit près de 50 jours après l'inoculation, le singe Ly présente un trachome expérimental typique au niveau de l'œil inoculé : follicules nombreux ; hyperplasie et hyperémie notable de la conjonctive.

Nous avons cru pouvoir publier brièvement le résultat de cette expérience qui vient renforcer les conceptions que nous avions déjà exposées dans nos publications au cours de ces dernières années, et dans lesquelles nous disions que le *pou est soit l'un des agents vecteurs, soit un réservoir du virus trachomateux.*

Les crottes de poux infectés par le virus trachomateux étant elles-mêmes virulentes, on comprend comment ces déjections, écrasées sous les ongles et la pulpe des doigts au cours des grattages provoqués par les parasites, peuvent être une cause de contamination et de propagation du trachome.

Et ceci n'est pas une simple vue de l'esprit, il y a lieu, en effet, de rapprocher le résultat de l'expérience ci-dessus de celui d'un autre essai expérimental rapporté dans la *Revue internationale du trachome* (1) : inoculation au singe, avec résultat positif, de la crasse sous-onguéale d'une enfant indigène à la fois pouilleuse et trachomateuse.

OBSERVATION DE DEUX CAS DE FIÈVRE BOUTONNEUSE A CONAKRY (GUINÉE FRANÇAISE) ET DÉCOUVERTE, CHEZ LES RHIPICÉPHALES DE LA RÉGION, DU CHALCIDIEN PARASITE *HUNTERELLUS HOOKERI*

Par G. BLANC, E. GOIRAN et M. BALTAZARD

En Afrique du Nord, la fièvre boutonneuse, en dehors du bassin méditerranéen, se rencontre au Maroc. Sa zone d'extension, pour le reste de l'Afrique, est encore mal précisée. Il paraît bien probable que certains cas de typhus signalés en Afrique Orientale doivent être classés comme cas de fièvre boutonneuse, tels entre autres ceux de J. J. ROBERTS (1), TH. CULLEN (2), LOEWENTHAL (3).

En Afrique du Sud, l'identification des fièvres éruptives, consécutives à la piqûre de tiques, est plus difficile à faire à cause de la

(1) CUÉNOD et NATAF. *Revue du trachome*, juin 1937.

présence de la *Tick bite fever*. Cependant, les cas publiés en 1932 par Ross (4), caractérisés par une éruption à extension plantaire et palmaire, une tache noire et une réaction de Weil-Felix négative, sont peut-être des cas de fièvre boutonneuse, de même que ceux récemment signalés par Gear et Bevan (5).

En Afrique équatoriale, Van Slype et Bouvier (6) (7) observent, au Congo belge, à Port-Franqui, un cas de fièvre boutonneuse.

En Afrique occidentale, Fontoura de Segueira (8) publie sa propre observation de fièvre boutonneuse contractée en Guinée portugaise et rapporte à cette maladie l'affection éruptive observée à Lorenzo Marques, en 1908, par Santana. Nous avons suivi, en mai 1937, à Conakry (Guinée Française), deux cas tout à fait typiques de cette maladie que nous croyons devoir publier à cause du petit nombre d'observations actuellement connues.

Première observation. — Mme Cl., âgée de 39 ans, femme d'un fonctionnaire des Travaux Publics. Pas d'affections graves de l'enfance ni de l'adolescence, une grossesse normale à l'âge de 22 ans, a présenté de nombreux accès de paludisme en 1932 en France, nombreux séjours coloniaux, à noter en outre un ovaire kystique à droite.

A été hospitalisée antérieurement à Conakry, en août et septembre 1936, pour des accès de paludisme à *Plasmodium falciparum*, ayant revêtu une allure d'accès pernicieux et nécessité son rapatriement.

Est revenue à Conakry le 20 avril 1937 par un paquebot marseillais.

Le 1er mai, brusquement, elle se sent fatiguée, courbaturée, constate le soir une température de 39° sans frisson, se met au lit.

L'un de nous, appelé le 2 mai, note : température 40°, pas de frissons, pas de sueurs, langue saburrale avec nausées fréquentes, salivation abondante (à noter qu'au cours de toutes ses maladies antérieures, il a existé une sialorrhée analogue, en particulier lors de son atteinte palustre en août 1936 (2 et 300 cm^3 par jour). L'examen des divers appareils est négatif, un frottis de sang ne permet pas de découvrir d'hématozoaires.

Le 3 mai, même état : température entre 39° et 40°.

Le 4 mai, apparition d'une éruption de macules rouges assez discrète sur les membres et le tronc. On constate alors une tache escarrotique à la face interne du bras gauche, tache qui existait depuis plusieurs jours au dire de la malade et qui met sur la voie du diagnostic de fièvre boutonneuse.

La malade est hospitalisée le 5 mai.

Du 4 au 7 mai, l'éruption se complète en trois poussées successives, il s'agit de macules rouges assez larges, non confluentes siégeant, sur tout le corps, présentes mais plus rares au visage et aux régions palmaires et plantaires.

L'escarre présente les caractères suivants : placard brun foncé, presque noir, de 3 à 4 mm. de diamètre, entouré d'une zone de peau rouge de 8 à 10 mm. de diamètre. Pas d'énanthème.

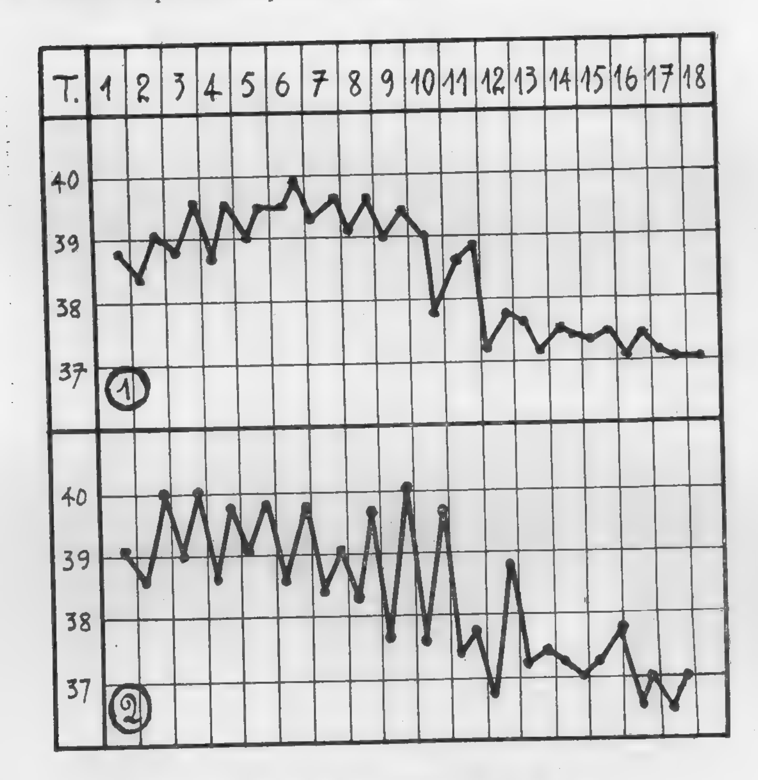
Le 10 mai, l'éruption commence à pâlir, mais ne disparaîtra que pendant la convalescence.

La température décroît à partir du 13 pour redevenir normale le 19.

On a noté, par ailleurs, des traces légères d'albumine, sans œdème ; deux recherches d'hématozoaires ont été négatives; la formule leucocytaire est la suivante :

Poly. neutrophiles	61
Poly. éosinophiles.	1
Lymphocytes	15
Moyens mononucléaires . . .	14
Grands mononucléaires . . .	9

Urée du sang à 0,25 o/oo.
Réaction de Weil-Felix (0 × 19) négative.
La malade a quitté l'hôpital le 18 mai.



1. Courbe de température de M Cl. L.
2. Courbe de température de Mme Cl.

Deuxième observation. — M. Cl , âgé de 42 ans, fonctionnaire des Travaux Publics. Quelques accès palustres au cours de ses séjours coloniaux, une néphrite chlorurémique à Dakar il y a 14 ans.

A présenté une affection absolument identique à celle de sa femme avec début le même jour, le 1er mai, par fièvre à 39° sans frissons, quelques troubles digestifs.

L'éruption est apparue également le 4 mai avec les mêmes caractères. L'escarre est située à la face postérieure de la jambe gauche dans son tiers inférieur.

La température est redevenue normale le 16 mai.

La seule différence a été une atteinte rénale avec albuminurie minime, sans cylindrurie, mais rétention chlorurée avec œdème, diminution très importante de la quantité des urines et des chlorures.

Dosage des chlorures :

0 g. 30 0/00 le 7 mai : 1 l.

0 g. 30 0/00 le 10 mai : 1.200 cm^3.

0 g. 30 0/00 le 13 mai : 1.200 cm^3.

0 g. 20 0/00 le 14 mai avec reprise de la diurèse à 3 l.

2 g. 40 0/00 le 16 mai avec 3 l. 250.

Pas d'hématozoaires et azotémie à 0,30 0/00.

Réaction de Weil-Felix (0 × 19) négative.

L'inoculation de sang à des cobayes n'a pas donné l'infection expérimentale

Discussion : origine du virus.

L'interrogatoire nous apprend que Mme Cl. a ramené son chien de France. Celui-ci a été mis dans le chenil du bord avec une dizaine d'autres chiens. Il n'en est pas sorti pendant toute la durée du voyage de Marseille à Conakry pendant lequel sa maîtresse n'a eu aucun contact avec lui.

Le 20 avril, jour de l'arrivée, le chien couche dans la chambre de ses maîtres sur le lit. 10 jours plus tard, le 1er mai, les deux conjoints tombent malades en même temps.

Or, d'une part, M. Cl. n'a pas quitté Conakry et sa femme n'a pas été en contact avec le chien à bord, d'autre part, la présence d'une escarre chez les deux malades prouve qu'il s'agit d'une contamination par piqûre de tiques datant de 10 jours en moyenne. Il est très probable que M. Cl. et sa femme ont été tous deux contaminés le 20 avril par des tiques prises à bord par le chien et ramenées par lui dans la maison.

Au moment où a été fait le diagnostic, on n'a pu récolter de tiques sur le chien qui avait été à plusieurs reprises soigneusement nettoyé et déparasité depuis son arrivée à Conakry, — à noter que le domestique noir qui s'était occupé de l'animal n'a pas présenté d'affection aiguë.

Nous n'avons pu savoir si d'autres propriétaires de chiens ayant voyagé sur le même bateau avaient présenté une affection analogue.

Bien que ces deux cas aient été contractés à Conakry, il ne s'agit donc probablement pas de cas véritablement autochtones. Ils ont cependant l'intérêt de mettre en évidence l'apport, sans doute fréquent et peut-on même dire régulier, de virus par bateau.

Il semble que le virus de la fièvre boutonneuse doive être endémique en Guinée, soit qu'il y existe depuis aussi longtemps que dans le bassin méditerranéen, soit qu'importé par mer, il ait été disséminé par les rhipicéphales du pays.

Actuellement nous poursuivons une recherche systématique du virus de la fièvre boutonneuse chez des rhipicéphales envoyés de Conakry.

Les exemplaires non gorgés sont broyés aussitôt reçus et inoculés au cobaye par voie intrapéritonéale.

Les femelles recueillies sont mises à l'étuve à 30°. Les larves issues de leurs pontes sont gorgées avant d'être broyées et inoculées au cobaye.

Les nymphes recueillies gorgées sont conservées à 30° jusqu'à la mue, puis les jeunes adultes sont broyés et inoculés au cobaye.

Jusqu'à présent, les résultats ont été négatifs.

Au cours de cette recherche, nous avons obtenu de nymphes conservées à l'étude à 30°, en atmosphère humide, l'éclosion d'un hyménoptère chalcidien, l'*Hunterellus hookeri* Howard. Ce parasite des Ixodidés, espèce cosmopolite, décrit en 1907 par Howard (9), a été redécrit par H. de Buysson en 1912, sous le nom d'*Ixodiphagus caucurtei*, sur des exemplaires trouvés par Brumpt et provenant d'Ixodes capturés sur des cerfs à Chantilly et à Fontainebleau (10). Les échantillons que nous avons recueillis ont été soumis au professeur F. Picard qui les a déterminés et, après les avoir comparés à des exemplaires de son laboratoire provenant des récoltes du professeur Brumpt, a pu affirmer leur identité (*).

Comme l'on sait, *H. hookeri* a été trouvé en Europe : en France, par Brumpt (Chantilly, Fontainebleau, Pont-Hébert) (**) qui a étudié son évolution chez les tiques et montré que ce chalcidien peut pondre dans les larves, les nymphes et les adultes, mais que c'est uniquement des nymphes qu'éclosent les parasites (11). En Amérique : Etats-Unis (Howard, Gahan (12), Wood (13) ; Mexique (Monterrey) ; Brésil (Da Costa Lima (14)) ; Guadeloupe (Brumpt). En Afrique, Cooley (15) le rencontre en Afrique du Sud chez *Hyaloma ægyptium*, et diverses espèces de *Rhipicephalus*. Howard l'a signalé au Mozambique sur Rhipicéphales et Philip (16) l'observe en Nigéria à Lagos, également sur Rhipicéphales (*Rh. sanguineus*).

C'est la première fois, croyons-nous, qu'il est observé dans nos possessions de l'Afrique Occidentale.

(*) Nous tenons à remercier ici notre ami F. Picard de l'aide précieuse qu'il nous a apportée (G. B.).

(**) Le professeur Brumpt nous informe qu'il a rencontré ce chalcidien en grande abondance au Mexique, en 1932, en élevant des nymphes de *Rhipicephalus sanguineus* capturées sur des chiens, ainsi qu'en Chalosse (Landes), en élevant des nymphes d'*Ixodes ricinus* capturées sur des bovidés.

Bibliographie

(1) Roberts (J. J.). — The Ticks of Rodents and their Nests and the Discovery that *Rhipicephalus sanguineus* (Latr.) is the vector of tropical Typhus in Kenya. *J. of Hygiene*, XXXV, 1935, pp. 1-22.

(2) Cullen (Th.). — Report on a case of fever belonging to the Typhus group. *West Africa Med. Jl.*, VIII, 1936, pp. 15-16.

(3) Lœwenthal. — A note on Tick-Typhus in the Eastern Province of Uganda. *East African Med. Jl.*, XIII, 1936, pp. 141-145.

(4) Ross (G. R.). — Eruptive fevers of the Typhus group with notes on a fever of the group observed in Southern Rhodesia. *South. Africa Med. Jl.*, VI, 1932, pp. 453-459.

(5) Gear (J. H.), Bevan (C.). — An outbreak of tick bite fever. *South. Afric. Med. Jl.*, X, 1936, pp. 485-489.

(6) Van Slype. — Un cas probable de fièvre boutonneuse. *Ann. Soc. Belge de Med. Trop.*, XIII, 1933, pp. 373-379.

(7) Van Slype (W.) et Bouvier (G.). — Sur l'existence de la fièvre boutonneuse dans les régions de Laputa et de Port Franqui (Congo belge). *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, XVI, 1936, pp. 143-148.

(8) Fontoura de Segueira (Luiz A.). — Quelques considérations sur un cas de fièvre exanthématique de la Guinée portugaise. *Revue Méd. et Hyg. Trop.*, XXVIII, 1936, pp. 210-217.

(9) Howard (L. O.). — *Entomol. news*, XVIII, 1907, p. 377.

(10) De Buysson (H.). — Un hyménoptère parasite des Ixodes. *Arch. parasitologie*, XV, 1912, pp. 246-247.

(11) Brumpt (E.). — Parasitisme latent de l'*Ixodiphagus cancurtei* chez les larves gorgées et les nymphes à jeun de divers Ixodinés (*I. ricinus et Rh. sanguineus*). *C. R. Acad. Sciences*, CXCI, 1930, p. 1085.

(12) Gahan (A. B.). — On the identities of chalcidoid tick parasites. *Proceed. Entom. Soc. Washington*, XXXVI, 1934, pp. 89-97.

(13) Wood (H. P.). — Notes on the life history of the tick parasite. *Hunterellus hookeri. Journ. Econ. Ent.*, IV, 1911, pp. 423-431.

(14) Da Costa Lima. — O chalcideo, *Hunterellus hookeri*, Howard, parasita da carrapato, *Rh. sanguineus* Latr. observado no Rio de Janeiro. *Rev. veter. Zootechnia*, V, 1915, pp. 201-203.

(15) Cooley (R. A.). — *Onderspoort Journ.*, III, 1934, pp. 23-42.

(16) Philip (C. B.). — Ocurrence of the Tick parasite (*H. hookeri* How). West Africa. *U. S. Publ. Health Report*, XLVI, 1931, pp. 2168-2172 et *Ann. parasitologie*, IX, 1931, p. 276.

Institut Pasteur du Maroc et Hôpital Ballay, Conakry.

PREMIER CAS DE FIÈVRE BOUTONNEUSE AU SÉNÉGAL

Par M. PELTIER, Ch. CARRIÈRE, H. JONCHÈRE et E. ARQUIÉ

Les premières recherches concernant les fièvres exanthématiques en A. O. F. remontent seulement à 1936. C. Durieux, Rivoalen, E. Arquié et M. Mathis ont établi l'existence du typhus murin au Sénégal. Des souches de virus ont été isolées de l'homme, permettant de façon incontestable de rattacher l'affection observée au typhus endémique.

Dans leur dernière Note (juillet 1937), C. Durieux et E. Arquié signalaient au total 15 cas de typhus murin chez l'homme dont 14 au Sénégal et un en Guinée.

En ce qui concerne le Sénégal, presque tous les cas se répartissent au cours de la saison sèche, de novembre à juin.

Depuis la dernière publication, 3 cas de cette affection ont été diagnostiqués en juin-juillet 1937, juste avant l'apparition des pluies, et 2 autres cas en novembre, au début de la saison fraîche.

Cela fait donc actuellement un total de 20 cas de typhus murin caractérisés de façon certaine, en A. O. F., par la clinique et le laboratoire.

D'autre part nous venons d'observer, au Sénégal, un cas de fièvre exanthématique se différenciant nettement des précédents tant au point symptomatologique que sérologique, et qu'il nous a été possible de rattacher à la fièvre boutonneuse. L'existence de cette affection n'ayant jamais été signalée au Sénégal, nous croyons utile de relater notre observation en détail.

I. — Observation clinique.

Le Commandant R., du Camp de Tirailleurs de Rufisque, tombe malade brusquement le 7 novembre dans l'après-midi. Il présente un frisson, de la fièvre (38°4), de la céphalée et de la courbature.

Les 2 jours suivants ont noté l'aggravation de ces symptômes et une ascension thermique à 40°.

Le facies est congestif. La langue saburrale.

Le foie déborde d'un bon travers de doigt les fausses côtes.

La rate, non palpable, est percutable sur 4 travers de doigt.

Les réflexes tendineux sont vifs, sans clonus ni Babinski.

Le 10, apparition d'une éruption maculeuse généralisée. Pendant toute cette période, les urines ont été abondantes et n'ont contenu ni albumine ni sucre. Le malade est transporté à l'hôpital de Dakar. Il présente à l'entrée une température de 40°4 ; il est dans un état de prostration avec tuphos très net.

L'exanthème est généralisé. L'éruption est nettement boutonneuse au niveau de la face et maculo-papuleuse sur le reste du corps. Les régions palmaires et plantaires ne sont pas respectées.

La gorge est rouge.

La recherche d'un élément noirâtre escarriforme d'inoculation, recherche d'autant plus méticuleuse que le malade a trouvé sur lui des tiques quelques jours auparavant, est complètement négative.

Les articulations du cou de pied et du genou sont douloureuses spontanément et à la mobilisation.

Les masses musculaires le sont également, principalement celles du mollet très sensibles à la pression. Des crampes douloureuses apparaissent aux cuisses et aux mollets. Les réflexes tendineux sont exagérés.

La constipation est tenace, l'inappétence totale.

Le traitement institué comporte des injections quotidiennes de septicémine (8 cm^3), de quinine (0,10) et de solucamphre.

Les jours suivants, la température tombe en lysis, le tuphos cède progressivement, l'éruption boutonneuse s'efface peu à peu, mais une grande asthénie persiste avec hypotension artérielle (8 1/2-5 1/2 au VAQUEZ).

Deux semaines après, l'examen somatique général est pratiquement négatif, mais il y a lieu de signaler au point de vue neurologique :

une *hypotonie musculaire* généralisée, surtout marquée aux membres inférieurs avec diminution de la force segmentaire ;

des *paresthésies* (fourmillements) au niveau des extrémités des mains et au niveau des pieds ;

des *crampes* dans les mollets qui restent douloureux à la pression ;

une *notable diminution des réflexes achilléens* et médio-plantaires et une diminution très légère des réflexes rotuliens.

Les réflexes tendineux et ostéo-tendineux des membres supérieurs restent nettement exagérés.

Les téguments gardent, aux membres inférieurs, des traces légèrement pigmentées de l'éruption, au niveau desquelles apparaît une certaine hyperhémie après la station debout.

Comme *traitement*, on pratique des injections de strychnine, des massages et de l'électrothérapie.

L'examen électrique, pratiqué le 27 décembre 1937, a donné les résultats suivants au niveau des membres inférieurs :

Diminution de l'A. F. et de l'E. G. des nerfs et des muscles, surtout marquée à gauche, avec conservation de la formule normale.

A la date du 30 décembre une amélioration progressive a amené une récupération importante de la force musculaire des membres inférieurs.

Le convalescent circule actuellement avec l'aide d'une canne, mais la descente et la montée des escaliers sont encore impossibles.

L'état général est considérablement amélioré, l'asthénie est beaucoup moins marquée.

II. — Examens de laboratoire.

Notons tout d'abord que la recherche des hématozoaires, pratiquée de nombreuses fois au cours de la maladie, a toujours été négative, et que plusieurs hémocultures n'ont pas permis de déceler la présence de germes dans le sang.

Le sérum du malade a été éprouvé le 10e jour de la maladie vis-à-vis

des bacilles du groupe typhique, d'une part, et du groupe *Proteus*, d'autre part.

Pour les premiers, l'agglutination a été négative. Pour les seconds nous avons obtenu les résultats suivants :

OX_{19} agglutiné à 1/300.
OX_2 agglutiné à 1/100.
OXK agglutination négative.

Une deuxième séro-agglutination pratiquée le 28 novembre, c'est-à-dire 21 jours après le début de l'affection, a donné les résultats ci-dessous :
Weil-Felix positif :

Proteus OX_{19} à 1/500.
Proteus OX_2 à 1/2.000
Proteus OXK à 1/300.

Ces résultats de la réaction de Weil-Felix ne pouvaient être attribués à une modification des propriétés de nos souches, car deux sérums de malades suspects de typhus murin et éprouvés en même temps que celui du Commandant R... parvenaient à agglutiner l'OX_{19}, l'un d'abord au 1/10.000 puis au 1/50.000, l'autre au 1/5.000 puis au 1/20.000 et ne touchaient pas l'OX_2 au delà du 1/200 et du 1/500.

Le sérum de notre malade ne se comportait donc pas comme un sérum de typhus murin, mais au contraire comme un sérum de fièvre boutonneuse.

L'expérimentation sur les animaux de laboratoire nous permet également de différencier l'affection observée du typhus endémique.

Le 11 novembre nous avons inoculé, à 2 cobayes, 3 cm^3 de sang du malade dans le péritoine et 0 cm^3 5 dans les testicules.

Du 8e au 12e jour les cobayes ont présenté une élévation de température sans aucune réaction scrotale.

Un de ces cobayes a été sacrifié le 13e jour. Une émulsion du produit de broyage d'organes (rate-cerveau), injecté à 4 cobayes, n'a entraîné chez ces derniers aucune réaction.

Deux rats blancs, inoculés avec le même produit, ont présenté une fièvre légère du 4e au 7e jour et sont morts en hypothermie, l'un le 7e, l'autre le 17e jour. Une émulsion de cerveau du premier de ces rats (reconnu stérile) a été injectée aux cobayes 58 R. et 59 R. et aux rats blancs 56 R. et 57 R.

Les deux cobayes ont survécu sans avoir présenté de réaction.

Le rat 56 R. a présenté une légère élévation de température du 5e au 8e jour. Le rat 57 R. n'a rien présenté de particulier pendant deux semaines.

Les cerveaux de ces deux rats, injectés à 2 cobayes, n'ont provoqué aucune réaction.

En définitive, nous n'avons obtenu chez l'animal que des réactions fébriles passagères, sans vaginalite. Le virus s'est vite perdu. Mais on sait que le virus de la fièvre boutonneuse ne s'adapte pas aisément au cobaye qui réagit avec une intensité très inégale à l'inoculation, tandis qu'on obtient plus facilement l'adaptation du virus typhique murin à cet animal, surtout après un passage par le rat blanc.

III. — Enquête épidémiologique.

Notre enquête a pu établir que les chiens du Commandant R..., nés en Afrique, étaient couverts de tiques appartenant presque toutes au genre *Rhipicephalus*.

D'autre part ces chiens n'ont jamais été, au camp militaire de Rufisque où ils vivent depuis plusieurs mois, en contact avec des chiens importés de France.

Résumé et Conclusion

En résumé, la maladie dont nous venons de rapporter l'observation diffère nettement des fièvres exanthématiques du type typhus murin déjà décrites au Sénégal.

Elle est caractérisée :

1° Au point de vue clinique, par les symptômes habituels de la fièvre exanthématique du littoral méditerranéen, en particulier par le caractère boutonneux des éléments de l'éruption, surtout à la face.

Les complications d'ordre polynévritique soulignent les possibilités de localisation neurotrope du virus.

2° Au point de vue sérologique, par une réaction de Weil-Félix positive à un taux élevé pour le *Proteus* OX_2 et beaucoup plus faible pour les *Proteus* OX_{19} et OXK.

3° Au point de vue expérimental, par la difficulté d'adapter le virus à l'animal, alors qu'un passage par le rat blanc permet habituellement d'obtenir l'adaptation du virus du typhus murin au cobaye.

4° Au point de vue épidémiologique, par la notion de contamination vraisemblable par des rhipicéphales et par l'origine probablement locale, sénégalaise, du virus en cause.

Tous ces éléments nous permettent de conclure qu'il existe, au Sénégal, à côté du virus du typhus bénin déjà étudié, un virus qui, au double point de vue de la clinique et du laboratoire, se comporte comme le virus de la fièvre boutonneuse.

Institut Pasteur de Dakar.

Bibliographie

1. C. Durieux. — Présence à Dakar d'un virus typhique murin. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXIX, 1936, pp. 228-230.
2. C. Durieux, A. Rivoalen et M. Mathis. — Premiers cas de typhus bénin diagnostiqués à Dakar. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXX, 1937, pp. 124-128.
3. C. Durieux et E. Arquié. — Le typhus endémique au Sénégal. Etude du virus isolé de l'homme. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXX, 1937, pp. 343-347.
4. C. Durieux et E. Arquié. — Un cas mortel de typhus murin contracté à Dakar. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXX, 1937, pp. 539-542.

Discussion.

MM. Lépine et Giroud font remarquer que le diagnostic positif de fièvre boutonneuse semble reposer surtout sur la réaction de Weil-Felix et s'étonnent des taux élevés rencontrés qui ne cadrent pas avec ceux observés habituellement dans cette affection.

De plus la réaction positive avec OX_2 qui peut effectivement s'observer dans la fièvre boutonneuse ne peut être cependant considérée comme spécifique de cette affection.

Il aurait été, d'autre part, intéressant de savoir si les tiques prélevées sur les chiens se sont montrées pathogènes pour le cobaye ce qui aurait été le meilleur moyen d'isoler le virus, celui-ci étant habituellement difficilement adaptable au cobaye en partant du sang du malade.

M. Lépine signale enfin avoir observé en 1935 à Châtellerault deux cas de fièvre boutonneuse survenus dans la famille d'un sergent des troupes coloniales à la suite du retour de ce dernier, revenu de Dakar avec un chien couvert de tiques. Le chien avait malheureusement été abattu avant l'enquête épidémiologique à laquelle donna lieu ces deux cas de fièvre exanthématique qui avaient soulevé une certaine émotion dans la région.

FIÈVRE APHTEUSE ET THEILERIOSE BOVINE

Par G. GRIMPRET

L'année 1937 a été marquée, dans notre circonscription de Taza, par une recrudescence de deux maladies : la fièvre aphteuse et la theilériose bovine. Les deux affections se sont déroulées pratiquement ensemble, à la fin du printemps et pendant tout l'été ; si bien qu'il paraît naturel d'établir entre elles une relation assez étroite.

A la faveur de la fièvre aphteuse, la theilériose bovine a, en fait, pris une allure enzootique.

Cette constatation ne doit pas trop surprendre et il y a bien longtemps déjà que l'Institut Pasteur d'Alger recommande de ne pas procéder à la vaccination des bovidés, contre les piroplasmoses, s'il n'y a pas de fièvre aphteuse.

Quoi qu'il en soit, le nombre important de malades que nous

avons eu à traiter, nous a permis de faire des observations cliniques qui nous paraissent intéressantes.

Voici d'abord comment se présentèrent les principales enzooties de theilériose bovine que nous avons remarquées :

OBSERVATION n° 32. — Il s'agit d'une exploitation européenne située dans une région où, chaque année, de nombreux cas de theilériose sont relevés, et comprenant 130 bovins répartis en trois étables.

Dans une des étables de 48 animaux croisés tarentais-marocain et hollandais-marocain, les 31 génisses avaient été prémunies contre les piroplasmoses par la méthode d'Alger et les 27 mâles de même origine et du même âge ne l'étaient pas.

Ces 48 animaux sont, en mai, tous atteints de fièvre aphteuse assez grave qui ne cause pas de mortalité. Petit à petit les lésions se cicatrisent et, alors que tout paraissait terminé, survient une nouvelle poussée de fièvre aphteuse, cette fois beaucoup plus grave, d'autant plus qu'elle intéresse des sujets amaigris et convalescents.

A la fin de juin, la mortalité débute sur des taurillons, puis une génisse succombe. Appelé à ce moment, les autopsies que je pratique montrent un amaigrissement considérable et une anémie profonde, accompagnés d'un subictère ; enfin la rate est notablement augmentée de volume. Le diagnostic clinique de theilériose est posé et les prélèvements adressés au laboratoire le confirment.

Sur les animaux restant, les températures sont prises et nous constatons, chez de nombreux sujets, des températures de 40° et 40°5. La fièvre aphteuse pouvait bien expliquer cette température et l'amaigrissement qui l'accompagnait, mais tous les prélèvements envoyés au laboratoire décèlent l'enzootie de theilériose. Ces examens portent les n°s 996, 997, 998, 999, 1.000, 1.001, 1.002, 1.008, 1.098, etc.

Tous les sujets qui montrent un symptôme suspect de theilériose sont alors soumis au traitement à la gonacrine ; et c'est de cette façon que l'enzootie fut enrayée avec le bilan suivant :

	Malades	Morts	Reste
	—	—	—
27 mâles non prémunis . . .	17	12	15
31 génisses prémunies . . .	3	3	28

On voit tout de suite que les sujets prémunis se sont notablement mieux défendus que ceux qui ne l'étaient pas.

Dans un autre local de la même exploitation, des veaux de l'année mouraient et la mortalité était logiquement attribuée à la fièvre aphteuse qui, chacun le sait, est meurtrière pour les jeunes animaux. Là aussi cependant les animaux atteints de fièvre aphteuse mouraient de theilériose comme l'a confirmé l'examen 1.148 du laboratoire. D'ailleurs, le traitement systématique à la gonacrine a radicalement enrayé la mortalité chez des veaux de 3 mois.

OBSERVATION n° 30. — C'est une enzootie de theilériose comparable à la précédente, qui a été observée dans un élevage européen de Matmata, mais cette fois au milieu d'un cheptel bovin composé uniquement d'animaux de race marocaine indigène.

Après deux poussées de fièvre aphteuse, la mortalité de plusieurs ani-

maux attire l'attention. L'examen des malades et les autopsies font poser le diagnostic de theilériose qui est confirmé par le laboratoire. 10 bovidés reconnus atteints sont traités ; 7 ont guéri, et l'enzootie s'est arrêtée.

Observation n° 38. — C'est une enzootie de theilériose et de fièvre aphteuse dans un cheptel bovin uniquement composé d'animaux de race indigène. Le traitement à la gonacrine a permis de juguler l'affection. 11 animaux furent soignés ; 1 seul mourut.

*
* *

La concomitance de piroplasmose et de fièvre aphteuse nous a confirmé que la theilériose, en particulier, existe à l'état latent chez de nombreux bovins. Il faut une cause importante de déficience pour que ces porteurs de *Theileria*, qui paraissent en bonne santé, deviennent des malades. D'où la notion qu'il existe bien deux theilérioses-maladies : l'accès de première invasion ou theilériose aiguë ; et l'*accès de rechute* (1) qui rend les malades cachectiques et qui est alors, souvent et improprement, qualifié de chronique.

L'épizootie de fièvre aphteuse a provoqué, cette année, un nombre considérable de ces *accès de rechute*; et ceci a pu être observé dans les races bovines les plus variées. Très nombreux ont été les sujets de race indigène qui ont fait des theilérioses graves ; et pourtant, il n'y a pas bien longtemps encore, nombre d'éleveurs affirmaient la rareté de cette maladie chez les bovins marocains et les croisés-zébus. A la vérité, il n'existe pas de race bovine réfractaire aux piroplasmoses.

Nous avons pu également constater que les veaux de quelques semaines mouraient bien de theilériose, et pas toujours de fièvre aphteuse. Il est juste de penser que les jeunes sujets qui résistent sont alors prémunis, jusqu'à un certain degré, par cette atteinte et de considérer que, normalement, c'est de cette manière que les animaux de races dites peu sensibles, ont acquis cette prétendue insensibilité à la theilériose.

Lors d'une grave épizootie de fièvre aphteuse, la theilériose fait son apparition, de préférence chez les sujets non prémunis dont elle arrive à vaincre la prémunition naturelle, mais aussi chez ceux dont la prémunition est provoquée. Il apparaît alors que, dans la même étable, il pourra y avoir des bovins inégalement prémunis et que les animaux dits réfractaires vont constituer, au contraires, des réservoirs de *Theileria* dont la valeur pathogène est capable de s'exalter pour vaincre successivement des prémunitions de plus

(1) H. Velu. Existe-t-il des rechutes dans la theilériose Nord-Africaine ? *Bull. Soc. Path. exot.*, 14 juin 1933, t. XXVI, p. 779.

en plus fortes, et finir par avoir raison même des prémunitions provoquées. Dans les régions à theilérioses, il semble donc illogique qu'on puisse voir, dans une écurie, des bovidés prémunis à côté d'autres qui ne le sont pas, ou le sont mal. Tous les animaux devraient être soumis à la méthode d'Alger, ce qui les placerait sensiblement dans un état de prémunition semblable que seul le facteur individuel serait alors capable de faire varier.

Quant au diagnostic de la theilériose, en épidémie de fièvre aphteuse, *il faut retenir que, dès l'apparition des premiers symptômes de fièvre aphteuse, la piroplasmose surgit.* Les deux affections évoluent en même temps et, dans bien des cas, notamment chez les veaux, *les symptômes bruyants de fièvre aphteuse masquent ceux de la piroplasmose dont on ne s'aperçoit qu'au déclin de la première affection,* ce qui rend alors le traitement très difficile.

En période de fièvre aphteuse, et dès que la mortalité devient conséquente, il faut, dans nos régions, penser à la theilériose et faire établir un diagnostic par le laboratoire. Du diagnostic précoce dépend le succès du traitement ; ce qui est bien connu.

Malgré les insuccès qui ont pu être observés cette année, on peut dire que *la prémunition par la méthode d'*Alger *s'est montrée efficace, en période de fièvre aphteuse.* Nous avons enregistré 5 mortalités sur 148 bovidés prémunis, avec souvent des diagnostics et des interventions tardives ; alors que la mortalité par theilériose a été bien plus considérable dans les effectifs non prémunis, et notamment en milieu indigène.

Le traitement curatif à la gonacrine s'est montré lui aussi intéressant, chaque fois qu'il a pu être entrepris assez tôt.

Il est bien certain qu'une injection de gonacrine, tuerait-elle toutes les *Theileria*, ne peut pas amener la guérison chez un bovidé cachectique, malade depuis au moins 15 jours, et jusqu'ici considéré comme uniquement atteint de fièvre aphteuse et fréquemment mal soigné.

Notons aussi qu'un veau de quelques semaines supporte facilement 1 g. de gonacrine en injection intraveineuse, et que ce médicament s'est montré satisfaisant chez ces malades.

Conclusions

1° *La fièvre aphteuse grave provoque fréquemment un accès de theilériose de rechute grave* chez les bovidés porteurs de *Theileria* ; qu'ils aient acquis ces *Theileria* naturellement ou par intervention ;

2° *Les bovidés prémunis par la méthode d'*Alger *se sont montrés très bien protégés* ;

3° Les veaux, dès les premières semaines, font de la theilériose ;

4° *Les symptômes de theilériose sont souvent masqués par ceux de la fièvre aphteuse*, d'où diagnostic retardé et traitement difficile ;

5° *La gonacrine reste le médicament curatif de la theilériose, actuellement le plus efficace* ; par contre il s'est montré sans action dans le traitement de la fièvre aphteuse.

Taza.

LA GONACRINE COMPORTE DES CONTRE-INDICATIONS

Par M. SAILLARD

Les piroplasmoses animales sont bien de ces affections pour lesquelles la thérapeutique spécifique est la seule à avoir droit de cité : la gonacrine donne des cures radicales avec chute thermique, stérilisation parasitaire et amélioration clinique progressives, rapides, parfois immédiates.

A notre connaissance, aucune contre-indication n'a jamais été relevée dans l'emploi des sels d'acridine. La récente épidémie de *fièvre aphteuse* ayant sévi sur les troupeaux marocains a créé chez les malades un état de moindre résistance favorisant l'apparition de nombreux cas de piroplasmose. Dans ce cas, le traitement à la gonacrine, non seulement n'a pas donné les effets salutaires attendus, *mais il s'est révélé dangereux*. Nous rapportons ci-dessous les observations cliniques qui nous ont permis de conclure d'une façon catégorique.

1° Troupeau laitier de M. D., Meknès

a) *Vache tarentaise pure, 6 ans, 600 kg.*
(22 juillet 1937).

Température : 41°2. Respiration accélérée, inrumination, inappétence. Muqueuses oculaire et buccale sub-ictériques. Légère salivation ; aucune boiterie ; absence totale d'aphtes buccaux, interdigités ou mammaires. Lactation complètement tarie. Urines hématuriques.

Ces symptômes évoluent depuis 48 heures. Le reste du troupeau antérieurement atteint par une *fièvre aphteuse* typique est guéri depuis au moins un mois ; ce malade l'est depuis 6 semaines. Des frottis de sang colorés par la méthode Zottner à l'éosine-méthylique mettent en évidence *Theileria bovis*.

Le traitement classique de la *theilériose* est appliqué : 1 g. de gonacrine est injecté dans la jugulaire ; l'animal meurt *4 heures après.*

Renseignements nécropsiques. — Congestion hépatique, pulmonaire et rénale, hypertrophie splénique. Le cœur présente les lésions d'une *myocardite grave* ; urines « marc de café » à reflets opalescents.

b) *Vache tarentaise pure, 7 ans, 550 kg.*
(26 juillet 1937).

Animal faisant partie du même troupeau que le précédent. Température : 41°4. Les symptômes relativement bénins et apparus depuis la veille : appétit incertain, respiration légèrement accélérée, se sont aggravés en quelques heures : dyspnée exagérée, muqueuses très injectées ; l'animal semble frappé de stupeur. Les globules contiennent *Theileria bovis.*

Sont injectés : 1 g. de gonacrine dans la veine, 20 cg. de caféine sous la peau, l'animal meurt *2 heures après.*

Autopsie. — Foie et rein violacés ; urines foncées ; lésions importantes du myocarde ; ce muscle est décoloré, épaissi et dégénéré en partie.

Ces cas successifs et rapidement mortels nous inquiètent. Nous insistons auprès du propriétaire de ce troupeau pour qu'il nous prévienne à la moindre alerte. Nous prenons la température des 18 bovins restant : 3 sujets sont en légère hyperthermie (39° à 39°5) ; ils sont spécialement surveillés ; frottis : pas de piroplasmes.

c) *Vache tarentaise, 7 ans, 550 kg.*
(27 juillet 1937).

La température était hier de 39°5, aujourd'hui, elle est de 41°2. Les signes généraux ont été presque foudroyants. Nous avions examiné minutieusement cet animal la veille et rien ne faisait prévoir cette évolution accélérée de la symptomatologie. Les frottis accusent la theilériose.

Le propriétaire n'ayant eu antérieurement qu'à se louer des effets curatifs de la gonacrine insiste pour que nous pratiquions ce traitement. Ainsi est fait ; nos craintes se justifient, l'animal meurt *1 heure après.*

Nécropsie. — Congestion des organes spléniques, hépatiques, rénaux, léger exudat péricardique, myocardite, poumon injecté, urines légèrement foncées.

d) *Vaches tarentaises de 5 à 7 ans, 550 à 600 kg.*
(30 juillet 1937).

Ces animaux ont le poil piqué, sont immobiles, ne mangent ni ne ruminent depuis la veille au soir. Polypnée. Températures : sujet (1) 40°4, (2) 40°9, (3) 40°3, (4) 39°9. Conjonctivite ; urines foncées ; excréments pâteux couleur brun-rouge : cet aspect a déjà été constaté dans les exemples cliniques précédents.

Frottis : Sujet (1) : *Theileria.*
Sujet (2) : *Theileria.*
Sujet (3) : *Theileria.*
Sujet (4) : Absence de *Theileria.*

Le sujet n° 1 salive et boite du membre antérieur droit.

Un examen minutieux permet de déceler, sur la face buccale de la lèvre inférieure, quelques légères surélévations épidermiques ovalaires de 1/2 à 1 cm. de grand diamètre ; l'espace interdigité du membre boiteux offre également deux lésions semblables, moins à vif. L'épiderme mammaire est indemne.

Relevé thermique.

Dates	Sujets			Traitement
	N° 1	N° 3	N° 4	
2 août	40°3	40°	39°6	3e injection
3 août	39°5	39°7	39°4	4e injection
4 août	39°7	39°5	39°5	pas d'injection
5 août	39°2	39°2	39°3	5e injection
6 août	38°8	39°3	38°9	
7 août	39°1	39°4	38°5	6e injection
8 août	38°6	39°2		
9 août	. . . .	38°7		

Nous avons dit que ce troupeau avait été atteint et guéri d'une *première fièvre aphteuse.* Dans toute la région de Meknès, un seul cas de rechute aphteuse avait été jusqu'alors signalé à plusieurs kilomètres de là : aucune mortalité, ni accès piroplasmiques n'avaient été observés. *Nous nous refusons à traiter par la gonacrine en raison des accidents précédents.* Nous sommes en présence de l'infection double : *Fièvre aphteuse et piroplasmose* et instituons le traitement suivant :

Doses quotidiennes : 1° de 60 à 80 cm³ d'huile éthéro-camphrée ; 2° 2 g. de formol dans la veine.

A notre grande surprise, aucune mortalité ne survient. Température du 1[er] août : 1[er] sujet : 40°2 ; 2[e] sujet : 41°3 ; 3[e] sujet : 40° ; 4[e] sujet : 39°8. Le sujet n° 4 présente, au contraire de la veille, quelques parasites intraglobulaires. Mêmes injections d'huile éthéro-camphrée de formol que la veille. Le soir, mort du sujet n° 2.

Le sujet n° 1 a guéri après une convalescence de 3 semaines ; le sujet n° 3 après 15 jours, ainsi que le 4[e].

En bref, sur 4 malades, 1 seul succombe : la température initiale de ce dernier, 40°7, est passée à 41°3 et la mort n'est survenue que 48 heures après deux essais de traitement quotidien.

Conclusions

Dans l'association morbide, fièvre aphteuse et piroplasmose, l'injection de gonacrine semble contre-indiquée. Cette dernière déclenche, en effet, une crise rapidement mortelle. La même contre-indication existe dans le cas de fièvre aphteuse chaque fois que celle-ci a **gravement lésé** *le muscle cardiaque.*

Faut-il accepter les effets apparents du formol comme curatifs ? *Il ne semble pas* : des travaux antérieurs ayant enlevé à l'uroformine, composé voisin du formol, toute valeur thérapeutique contre les piroplasmoses.

Le moins qu'on puisse prétendre, c'est que le formol n'agit pas sur le muscle cardiaque et épargne les mortalités rapides, sinon foudroyantes, provoquées par l'injection de gonacrine.

CONSERVATION DE LA VITALITE DU BACILLE DE STEFANSKY CHEZ LE COBAYE

Par P. BERNY et Y. TANGUY

Dans une communication précédente, l'un de nous (1) a montré que le bacille de Stéfansky conserve son action pathogène pour le rat, après être demeuré 39 jours chez le cobaye.

Poursuivant ces recherches, nous avons voulu savoir ce qu'il advenait de la vitalité de ce bacille, après un séjour de 45, 60 et 80 jours chez le cobaye.

(1) P. Berny. Conservation de la vitalité du bacille de Stéfansky chez le cobaye. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 9 janv. 1935.

Nous rappelons le protocole des expériences : On injecte une émulsion très riche de bacilles de Stéfansky, à des cobayes, à raison de 1 cm³ de liquide bacillifère par animal ; 45, 60 et 80 jours après, on inocule des rats avec l'émulsion provenant de la portion du tissu cellulaire ayant reçu le matériel lépreux ou avec le pus de l'abcès formé au point d'inoculation, chez le cobaye.

Première série

Bacilles ayant séjourné 45 jours chez le cobaye.

Les trois rats inoculés ont tous présenté des lépromes 9 mois plus tard.

Deuxième série

Bacilles ayant séjourné 60 jours chez le cobaye.

Dans les deux expériences suivantes on a seulement injecté aux rats, le pus retiré de l'abcès inguinal du cobaye. Dans le pus, existaient des bacilles de Stéfansky nombreux, intacts, libres ou contenus dans des polynucléaires.

Sur les deux rats inoculés, l'un est mort 7 mois après, avec de rares bacilles au point d'inoculation. L'autre n'a présenté une réaction évidente lépreuse au point d'inoculation que 13 mois après.

Troisième série

Bacilles ayant séjourné 80 jours chez le cobaye.

Au dixième mois, rien ne se déclare encore. La surveillance continuera pour établir si, oui ou non, toute action pathogène des bacilles lépreux a disparu.

Quatrième série

Essai de vaccination par inoculation de bacilles de Stéfansky *ayant séjourné chez le cobaye.*

3 rats, 8 mois après avoir reçu, région inguinale droite, des bacilles de Stéfansky ayant séjourné 9 mois chez le cobaye, sont inoculés de bacilles de Stéfansky, région inguinale gauche.

Les lépromes se développent, région inguinale gauche, 4 mois plus tard.

Conclusions

1° Le bacille de Stéfansky conserve son action pathogène pour le rat après avoir séjourné 2 mois chez le cobaye, sans que nous puissions dire s'il s'agit là d'une extrême limite.

2° Plus longtemps demeure le bacille chez le cobaye et plus tard apparaît la maladie chez le rat.

Il nous est impossible de dire si l'affection chez cet animal est retardée par suite de la perte de virulence du produit injecté ou du plus petit nombre de bacilles lépreux vivants inoculés, d'une fois sur l'autre.

3° Une tentative de vaccination faite sur des rats inoculés de bacilles de Stéfansky, ayant séjourné 9 mois chez le cobaye, a échoué.

Travail du laboratoire de M. le Professeur Marchoux.

PRÉSENTATION DE PRÉPARATIONS MICROSCOPIQUES TRANSMISSION EXPÉRIMENTALE D'UN TRYPANOSOME, PARASITE DE LA CAVITÉ GÉNÉRALE D'*HYALOMMA PUSILLUM*, A DIVERSES ESPÈCES DE TIQUES

Par E. Brumpt

Durant un court séjour en Irak, à la fin d'octobre 1937, j'ai eu la bonne fortune de récolter à Bagdad, grâce à l'obligeance de M. Mac Hattie, puis aux environs de Babylone, à Kish, un assez grand nombre de femelles d'*Hyalomma pusillum* (1) Sch., dont un pourcentage assez élevé s'est montré infecté par des flagellés revêtant la forme *Trypanosoma*, *Crithidia*, *Leishmania* et se reproduisant par scissiparité simple, rarement multiple, sous ces diverses formes.

Grâce aux très importants élevages d'ixodidés que je possède à mon laboratoire, j'ai réussi à transmettre par inoculation, de tique à tique, ce parasite qui est actuellement arrivé à un quatrième passage.

J'ai obtenu chez *Hyalomma pusillum*, *Hyalomma dromedarii*,

(1) Je suis tombé d'accord avec Colas-Belcour pour identifier cette tique à l'espèce *Hyalomma pusillum* créée par Schulze en 1919. Dans un travail plus récent que Schulze a publié avec Schlottke, en 1930, cette tique est considérée comme une des sept sous-espèces d'*Hyalomma savignyi*. A mon avis, cette classification basée sur une étude purement morphologique, n'est pas suffisante étant donné la grande variabilité que j'ai observée dans les élevages obtenus en partant de la ponte d'un seul exemplaire d'*Hyalomma*, suivant le degré de gorgement des nymphes. J'estime que seuls des accouplements féconds entre sous-espèces permettront d'identifier ces dernières les unes aux autres; c'est en poursuivant ce critère biologique que je compte établir la systématique de certains groupes d'*Hyalomma*.

Rhipicephalus sanguineus des infections intenses, chez *Hæmaphysalis campanulata*, de Pékin, une infection faible; aucune infection définitive n'a été obtenue jusqu'à ce jour chez *Margaropus calcaratus*, *Dermacentor reticulatus*, *Hyalomma* sp. du bœuf de Crète, *Amblyomma cayennense* et diverses espèces d'argasinés : *Argas persicus*, *Ornithodorus tholozani* (= *papillipes*), *O. moubata*, *O. savignyi*, *O. lahorensis*.

La transmission facile de ce trypanosome à la tique *Rhipicephalus sanguineus* présente un intérêt très grand au point de vue de la nomenclature, car c'est chez cet ixodiné que CHRISTOPHERS a découvert le *Trypanosoma christophersi* que NOVY, MC NEAL et TORREY ont décrit en 1907 et qui, morphologiquement, semble identique au *Trypanosoma hyalommæ* décrit ultérieurement, en 1913, par O. FARREL, découvert par cet auteur dans la cavité générale de plusieurs exemplaires d'*Hyalomma ægyptium* récoltés sur des bœufs de Khartoum.

Une autre espèce de flagellé a été signalée, mais non entièrement décrite, par PATTON (1908) aux Indes, chez une tique qu'il rapportait à cette époque à l'espèce *Hæmaphysalis flava*, puis plus tard, en 1913, à l'espèce *Hæmaphysalis bispinosa*.

Les flagellés, pourvus d'une membrane ondulante, parasites des tiques, ont d'ailleurs été découverts dès 1866 par F. LEYDIG chez l'*Ixodes testudinis* qui n'est autre que l'*Hyalomma syriacum* des auteurs.

Le *Trypanosoma christophersi* a été revu par MAC HATTIE et CHADWICK, chez des *R. sanguineus* des chiens de Bagdad, en 1930, et les parasites de tiques considérées comme appartenant à l'espèce *Hyalomma ægyptium* (1), ont été revus par CARPANO en Libye (1932), puis par MAC HATTIE à Bagdad (1935).

En 1912, BISHOP a signalé des trypanosomes, peut-être des formes évolutives de *Trypanosoma melophagium*, chez l'*Ixodes ricinus*, parasite du mouton.

En ce qui concerne les flagellés remplissant la cavité générale des tiques et qui semblent se perpétuer par la voie héréditaire, il est permis d'affirmer qu'il s'agit de parasites propres à ces acariens, ce qui n'exclut d'ailleurs pas l'existence éventuelle d'un vertébré réceptif, bien que mes expériences d'inoculation à la souris aient été négatives. Les coupes que j'ai l'honneur de présenter à la Société montrent l'abondance des flagellés dans la cavité générale et leur absence dans le tube digestif des tiques.

Le trypanosome qui fait l'objet de mes études est certainement

(1) L'identité des tiques étudiées n'ayant pas fait l'objet d'une étude particulière par des spécialistes, il est difficile de savoir à quelle espèce ont eu affaire les auteurs.

pathogène pour les ixodinés, car, expérimentalement tout au moins, elles succombent plus ou moins rapidement quand l'infection est très intense.

En ce qui concerne la ponte, celle-ci est très faible pour certaines espèces et nulle pour divers exemplaires d'*Hyalomma pusillum* dont le corps est rempli de parasites.

Ce trypanosome parasite des ixodinés peut donc être considéré comme un auxiliaire dont l'importance dans la nature reste à préciser.

TOXICITÉ ET ACTIVITÉ TRYPANOCIDE (*TR. BRUCEI*) DU CHLORURE DE RHODIUM, CHEZ LA SOURIS

Par H. LAGODSKY

Note présentée par M. L. Launoy.

L'action trypanocide du rhodium fut étudiée en particulier par Frouin et Guillaumie (1). Ces auteurs expérimentèrent sur la souris naganée ; ils injectaient, à cet animal dont le sang montrait des trypanosomes, une dose quotidienne de 0 g. 015 de chlorure de rhodium : les souris traitées survécurent de 2 à 10 jours à des témoins non traités ; quand le sel métallique était injecté 12 heures après l'infection, puis toutes les 36 heures, les auteurs constataient un retard dans l'apparition des parasites ; certaines souris restèrent même définitivement bien portantes. Ces résultats ne furent pas confirmés par Krauss et Collier (2), au cours de recherches effectuées sur le Nagana en particulier. Cependant Fischl (3) retrouva l'action trypanocide du rhodium dans un certain nombre de cas. Récemment Jahnel (4) a confirmé l'activité du rhodium dans la syphilis expérimentale.

Nous donnons ci-après nos résultats concernant la toxicité et l'activité trypanocide du chlorure de rhodium.

I. — Toxicité.

a) Par injection intraveineuse, le seuil des doses mortelles de chlorure de rhodium est de 0 g. 003 pour une souris de 20 g. La dose léthale minima est, dans les mêmes conditions, de 0 g. 006.

(1) A. Frouin et M. Guillaumie. *C. R. Soc. Biol. Paris*, LXXXVI, 446, 1921.
(2) F. Krauss et W. A. Collier. *Naunyn-Schmiedbergs Arch.*, CLXII, 452, p. 31.
(3) V. Fischl. *Z. Hyg.*, 1933, CXIV, p. 284.
(4) F. Jahnel. *Klinische Woch.*, XIX, 1937, p. 46.

b) Par voie sous-cutanée, chez une souris de 20 g. la dose de 0 g. 008 de chlorure de rhodium se montre non mortelle. Dans les mêmes conditions, le seuil de doses mortelles est certainement atteint avec 0 g. 010.

II. — Activité trypanocide.

Dans toutes nos expériences, le protozoaire infectant utilisé fut *Trypanosoma brucei*, conservé sur souris. Les souris furent infectées par voie veineuse, à l'aide de 0 cm^3 25 d'une dilution sanguine, contenant 250.000 micro-organismes. Le lendemain de l'infection expérimentale (17 à 20 heures après l'inoculation), le sang des souris se montre riche en trypanosomes, de quelques-uns à une vingtaine par champ (oculaire 1 × objectif 7, NACHET). Dans un délai d'ailleurs beaucoup plus restreint, au cours d'une expérience de traitement précoce et répété, l'examen du sang en goutte fraîche révélait, chez 7 animaux sur 8, de 2 à 10 trypans par champ (6 heures après l'inoculation).

Les doses de chlorure de rhodium choisies avaient un indice de survie de 0,9 à 1, tant pour la voie veineuse que pour la voie sous-cutanée.

Expérience n° 1. — Le 9 novembre 1937, 17 heures après l'inoculation, 5 souris reçoivent 0 g. 002 de chlorure de rhodium par voie veineuse. Les 5 animaux sont trouvés morts le matin du 4e jour qui suit l'inoculation, sans que le sel injecté ait ralenti ou interrompu l'envahissement parasitaire. Un témoin infecté, non traité, est mort dans des conditions identiques.

Dans ces trois expériences nous avons employé la voie sous-cutanée, ce qui nous a permis d'augmenter les doses du sel métallique étudié.

Expérience n° 2. — Le 19 novembre 1937, 20 heures après l'inoculation, 5 souris reçoivent 0 g. 006 pour 20 g. Les 5 animaux sont trouvés morts le matin du 4e jour qui suit l'inoculation, sans que le sel injecté ait ralenti ou interrompu l'envahissement parasitaire.

Un témoin infecté, non traité, est mort dans des conditions identiques.

Les résultats qui précèdent, nous ayant montré l'inefficacité de doses uniques de chlorure de rhodium dans la maladie suraiguë de la souris naganée, nous avons entrepris l'étude de l'action de doses quotidiennement répétées du médicament, au cours de la même infection. L'expérience n° 3 fait intervenir le premier traitement 20 heures après l'inoculation, l'expérience n° 4, 6 heures après l'introduction du trypanosome.

Expérience n° 3. — Le 25 novembre 1937, 20 heures après l'inoculation, 5 souris reçoivent 0 g. 003-20 g. par voie sous-cutanée. Cette dose est répétée toutes les 24 heures.

Les 5 animaux sont trouvés morts le matin du 5e jour qui suit l'inoculation, sans que les doses réitérées journellement aient ralenti ou interrompu l'envahissement parasitaire. Un témoin infecté, non traité, est mort dans des conditions identiques. Trois souris, non infectées, furent traitées pour servir de témoins de toxicité, en ce qui concerne les injections répétées. Ces animaux furent sacrifiés en parfait état à la fin de la série médicamenteuse.

Expérience n° 4. — Le 7 décembre 1937, 6 heures après l'inoculation, 7 souris reçoivent 0 g. 003 de Cl^3Rh, $4OH^2$ par voie sous-cutanée. Cette dose est répétée tous les jours (1).

Résultats. — 4 animaux sont trouvés morts le matin du 3e jour qui suit l'inoculation, les 3 autres sont trouvés morts le 4e jour, sans que les doses réitérées aient ralenti ou interrompu l'envahissement parasitaire. Un témoin infecté, non traité, est mort dans des conditions identiques (3e jour). Parmi les 7 souris infectées, l'une fut traitée alors que, contrairement aux 6 autres, l'examen direct du sang se montrait encore négatif. Malgré le traitement particulièrement précoce dans ce cas, l'évolution fut suraiguë et fatale sans différence.

Conclusions générales

Le cours de l'infection expérimentale de la souris par *Trypanosoma brucei*, traitée par le Cl^3Rh, $4OH^2$ à doses non toxiques, uniques ou réitérées quotidiennement, administrées par voie sous-cutanée ou veineuse, ne paraît pas influencé. L'évolution suraiguë de la maladie expérimentale, ainsi traitée, ne se montre pas entravée. Ces résultats confirment ceux de Krauss et Collier, ils infirment les conclusions de Frouin et Guillaumie.

LE CONTROLE BIOLOGIQUE DES GLYPHENARSINES (TRYPARSAMIDE, TRYPONARSYL, NOVATOXYL, TRYPOTHAN) (2)

Par VAN DEN BRANDEN et R. POTTIER

Jusqu'à présent, tous les essais de toxicité des glyphénarsines ont été pratiqués sur lapins exclusivement.

Divers auteurs, notamment l'Institut Rockefeller, ainsi que Lau-

(1) La formule que nous donnons est la formule classique. Cependant le corps que nous avons employé contenait 45,75 o/o de rhodium ; il était donc partiellement déshydraté.

(2) Cette note fait suite à celle publiée par nous en 1935, dans le même Bulletin et intitulée : Contribution à l'étude toxicologique de la glyphénarsine pharmacopée belge IV. Elle paraîtra sous un autre titre et en détail dans une revue belge.

NOY et ses collaborateurs, ont cherché à établir quelles sont, en grammes, la dose tolérée et la dose léthale de ces arsenicaux, par kilogramme de lapin.

D'après LAUNOY et ENGLER (1), tous les animaux succombent à la dose de 0 g. 85, tandis qu'à la dose de 0 g. 75, il en reste la moitié en vie 30 jours après l'injection du produit. Toutefois, LAUNOY a reconnu ultérieurement, avec PRIEUR (2), que ces données doivent être nettement inférieures à la réalité.

Selon l'Institut Rockfeller, la dose léthale de tryparsamide est de 0 g. 90.

Il est admis que, pour être acceptable, un produit doit être toléré par les lapins à raison de 0 g. 75 0/00. Essayé à cette dose sur des séries de 5 lapins, il ne peut provoquer, après 7 jours, une mortalité supérieure à 40 0/0 des animaux en expérience. Nous avons examiné un nombre important de glyphénarsines (tryponarsyl « Meurice » et tryparsamide « Poulenc »). Avec des produits de bonne qualité, tous nos animaux ont survécu, après 7 jours, à la dose de 0 g. 75. Nous pouvons donc affirmer que, pratiquement, cette dose est tolérée par le lapin dans 100 0/0 des cas.

Pour nous rendre compte si cet animal supporte des doses supérieures, nous avons expérimenté les glyphénarsines actuellement fabriquées, c'est-à-dire la tryparsamide, le tryponarsyl, le novatoxyl et le trypothan (3).

Ces essais étaient d'ailleurs rendus souhaitables du fait que certaines observations médicales tendaient à établir une différence possible de toxicité entre ces diverses marques de glyphénarsines. Nous les avons injectées à raison de 1 g. 0/00 et nous avons constaté qu'elles possèdent une même toxicité. Si on désire dépasser la dose de 2 g., couramment admise pour le traitement de l'homme, il n'y a donc pas lieu de donner la préférence à l'un ou à l'autre de ces médicaments, par souci de moindre toxicité.

Progressivement, nous avons pu atteindre, sans dommage, le taux de 1 g. 25 par kilogramme de lapin (4). Au delà de cette dose, les irrégularités provenant de la sensibilité de chaque animal au médicament, commencent à apparaître.

Nous avons néanmoins poursuivi nos essais à des doses supérieures à 1 g. 25. D'après nos expériences, la dose tolérée et la dose léthale de glyphénarsines sont supérieures à celles qui furent indiquées par les auteurs américains et français. Aussi, proposions-nous, dans l'article auquel nous nous référons ci-dessus (4), d'élever provisoirement la dose d'essai à 1 g. par kilogramme d'animal. Nous nous basions notamment, en l'occurence, sur l'expérience intéressante que nous rapportons ci-après.

En 1931 et en 1932, nous avons signalé que nous avons contrôlé

divers lots de glyphénarsines, de provenance étrangère et indigène, ayant, pour la plupart, séjourné au Congo et présentant des teintes anormales, allant du jaune au rose franc — sauf un seul lot, qui semblait n'avoir subi aucune atteinte du climat tropical.

Comme l'action occulte d'une impureté de nature inconnue ne pouvait être en cause chez plusieurs produits d'origines diverses, les modifications de teintes constatées étaient donc imputables à une altération de la matière, survenue sous l'influence de la durée, de la température ou de toute autre cause.

Après avoir injecté ces produits à la dose officiellement admise de 0 g. 75 0/00, nous escomptions, sinon des décès, du moins des troubles chez les animaux qui avaient reçu les produits de teinte altérée. Or, les lapins ont parfaitement supporté l'épreuve, tout comme si les produits avaient conservé, intacts, les caractères biologiques des glyphénarsines normales. Toutefois, essayés à 1 g. 25 0/00, deux des produits en question, dont l'un était devenu jaunâtre et dont l'autre nous paraissait suspect d'une augmentation de toxicité, ont tué les animaux, alors qu'ils avaient été bien tolérés, comme nous venons de le dire, à la dose de 0 g. 75 et que, d'autre part, ils possédaient, sauf la teinte anormale de l'un d'eux, les caractères physiques et chimiques d'une glyphénarsine normale.

Que convient-il de dégager de ce qui précède et que faut-il en conclure ?

L'altération organique avait entraîné une augmentation de toxicité des produits essayés, puisque d'eux d'entre eux ont tué les lapins à la dose, normalement tolérée, de 1 g. 25 0/00.

Dans ces conditions, si nous n'avons constaté aucune manifestation pathologique particulière chez nos lapins à la dose primitive de 0 g. 75, c'est que cette dose, parce qu'insuffisante, a permis à l'augmentation de toxicité de passer inaperçue, rendant ainsi illusoire l'utilité du contrôle biologique. Une dose plus forte eût augmenté nos chances de déceler l'accroissement de toxicité des produits injectés. Nous concluons que, plus on rapprochera la dose officielle du maximum toléré, plus on diminuera le risque d'un résultat spécieux et plus on augmentera la valeur pratique de l'essai biologique.

Tenant compte de ce que, malgré l'observation préalable, il peut toujours y avoir chez les lapins des affections non décelées, qui diminuent la tolérance des animaux, on admettrait, en cas d'élévation temporaire de la dose officielle, une mortalité de 40 0/0 après une période d'observation de 7 jours, tout comme pour la dose actuelle. Les lapins survivants ne pourraient présenter aucun trouble apparent, ni aucune perte de poids appréciable à la fin de l'essai.

Voici, en résumé, comment nous pratiquons actuellement l'essai biologique des glyphénarsines, essai dont nous recommandons l'adoption. Nous l'avons décrit en détail dans des publications antérieures (5 et 6).

Cinq lapins, de même race, de préférence des mâles (sinon, des femelles non gravides), d'un poids de 1.750 à 2.250 g., exempts de toute tare visible, reçoivent, après une période d'observation minimum de 15 jours, 1 g. de glyphénarsine P. B. IV par kilogramme d'animal. Cette dose est dissoute dans 10 fois son poids d'eau distillée, stérilisée par ébullition et ramenée à la température de 20° à 25° C. La solution est injectée lentement dans la veine de l'oreille, avec les précautions d'usage. Pendant les 7 jours qui suivent l'injection, pas plus de 2 lapins ne peuvent mourir et les survivants doivent présenter toutes les apparences d'une bonne santé.

Depuis environ 2 ans que nous procédons de la sorte (un certain nombre de produits ont été même essayés à 1 g. 25 o/oo), nous n'avons rencontré aucune difficulté. Les seuls inconvénients de l'épreuve résident dans le coût élevé des animaux, qui ne peuvent servir qu'une fois et dans le nombre assez considérable de lapins atteints de coccidiose, ce qui oblige à recommencer l'essai lorsque l'autopsie d'un animal décèle une parasitose très élevée. Pour ces raisons, nous avons tenté de substituer le rat blanc au lapin. Cet animal sert, en effet, couramment, pour l'essai de toxicité de divers médicaments et, notamment, des arsénobenzènes. Le rat blanc, d'un prix modique, est facile à élever et son entretien est peu coûteux.

Voici la technique que nous appliquons pour nos essais sur cet animal :

Cinq rats blancs, de préférence des mâles (sinon des femelles non gravides), d'un poids de 100 à 150 g., exempts de toute tare visible et soumis à une observation préalable, reçoivent 1 g. 50 de glyphénarsine par kilogramme d'animal. Cette dose est dissoute dans 10 fois son poids d'eau distillée, stérilisée par ébullition et ramenée à la température du laboratoire. La solution est injectée dans la veine crurale, avec les précautions d'usage, au moyen de l'appareil décrit par nous (7). Pendant les 6 jours qui suivent l'injection, pas plus de 2 rats ne peuvent mourir. Les 3 rats survivants doivent présenter toutes les apparences d'une bonne santé.

Trente-deux essais comparatifs auxquels nous avons procédé sur lapins et sur rats blancs simultanément, nous ont donné 30 résultats concordants, soit 93,75 o/o et 2 résultats discordants, soit 6,25 o/o seulement.

Nous en concluons que, pour l'essai de toxicité des glyphénarsines, on peut pratiquement remplacer le lapin par le rat blanc.

Afin de rendre plus sévère encore le contrôle biologique des glyphénarsines, nous avons pratiqué l'essai de toxicité sur des lapins infectés de *Trypanosoma brucei*, depuis plusieurs mois, donc, sur des animaux chez qui l'affection est devenue chronique. Nous nous rapprochions ainsi des conditions dans lesquelles se trouvent les trypanosomés humains chroniques traités à la tryparsamide ou aux produits similaires : tryponarsyl, novatoxyl ou trypothan.

La durée maxima de l'infection par *Trypanosoma brucei* chez les lapins est de 58 jours.

Pour tenir les lapins en vie au delà de cette limite tout en entretenant l'infection, nous avons eu recours à l'artifice suivant : les animaux recevaient de petites doses de néo-antimosan (Fouadine) dès que leur état général laissait à désirer.

Ainsi avons-nous pu conserver en vie, pendant 5 mois, 18 lapins infectés de *Trypanosoma brucei*. Notons que chez ces animaux l'infection a évolué ; aucun n'a été guéri.

Les lapins trypanosomés ont servi aux essais suivants :

Première expérience. — Cinq lapins infectés de trypanosome *brucei* depuis 5 mois, reçoivent chacun, par kilogramme, 1 g. de tryponarsyl n° 2363, qui était accusé, à tort ou à raison, d'avoir provoqué chez des trypanosomés un nombre anormal de troubles visuels.

Voici les résultats de cette expérience : les 5 lapins sont restés en vie pendant les 7 jours d'observation ; 3 animaux avaient perdu en poids respectivement 480 g., 300 g. et 200 g.

Deuxième expérience. — Cinq lapins infectés de trypanosome *brucei* depuis 5 mois, reçoivent chacun 1 g. par kilogramme de tryponarsyl n° 2436, renseigné comme n'ayant pas provoqué d'accidents chez le noir trypanosomé.

Les 5 lapins sont restés en vie pendant les 7 jours d'observation.

Les mêmes animaux reçoivent encore, le 28 octobre 1937 et le 4 novembre 1937, chacun 1 g. par kilogramme. Ils survivent tous les 5, malgré 3 injections administrées à intervalles rapprochés.

Dans la suite, nous avons procédé aux essais suivants, avec le tryponarsyl, n° 2364, accusé d'avoir provoqué au Congo belge, chez les indigènes trypanosomés, plusieurs accidents graves.

Le n° 2364 avait été fabriqué au mois d'août 1935, selon une méthode conforme à celle de JACOBS et HEIDELBERGER, de l'Institut Rockefeller, de New-York.

Au moment de l'expédition en Afrique, l'aspect du produit était normal. Un essai effectué sur 5 lapins, à la dose de 1 g. par kilogramme, avait donné les résultats suivants : au 7e jour, 4 lapins avaient survécu dont 3 avaient nettement grossi ; un animal avait subi une faible chute de poids. Dix souris blanches, injectées par voie sous-cutanée, à la dose de 4 g. 50 par kilogramme ont toutes survécu.

Nous avons observé une crise nerveuse chez un seul animal.

Le produit était, d'autre part, entièrement conforme du point de vue chimique, aux exigences de la pharmacopée belge IV.

Faisons ici la remarque que certains médecins émettent parfois l'opinion que dans un même lot de tryponarsyl quelques flacons contiendraient un produit de toxicité anormale.

Nous tenons à réfuter cette assertion. En effet, les lots de tryponarsyl étant parfaitement homogènes au départ, il est impossible de comprendre et d'admettre un accroissement de toxicité du contenu de certains flacons si des facteurs étrangers et tout particulièrement les conditions de conservation, n'interviennent pas pour l'altérer accidentellement. Aussi, croyons-nous utile d'attirer l'attention sur les causes possibles d'altération.

Ainsi que toutes les firmes et les pharmacopées le recommandent, le produit doit être maintenu strictement à l'abri de l'humidité et d'une chaleur excessive.

La tryparsamide, comme tous les produits similaires, est assez avide d'humidité ; alors qu'au départ elle ne contient, au maximum, que 2,5 o/o d'eau, exposée largement à l'air humide, elle absorbe la vapeur d'eau jusqu'à une teneur d'environ 13 o/o. Ainsi hydraté, le produit devient certainement moins stable et, entre autres, la chaleur tropicale peut parfaitement produire une altération du produit.

Nous n'insisterons pas sur les causes extérieures qui peuvent accroître la toxicité du tryponarsyl, telle que l'eau de dissolution qui, même lorsqu'elle est distillée, peut se polluer rapidement dans une atmosphère chaude.

L'emploi d'antiseptiques pour la stérilisation des seringues peut aussi amener des incidents.

En conséquence, nous croyons pouvoir assurer qu'un lot de produit, divisé en flacons, ne peut normalement présenter aucune altération d'un récipient à l'autre, lorsqu'il est maintenu dans des conditions normales de conservation.

*
* *

Le tryponarsyl n° 2364, renvoyé du Congo belge, a été examiné au point de vue chimique. Ensuite il a été soumis au contrôle biologique, d'une part, sur lapins normaux et, d'autre part, sur lapins trypanosomés.

Il résulte de l'examen chimique que le produit est conforme aux exigences de la pharmacopée belge IV. La teneur en eau légèrement trop forte s'explique par le fait qu'il s'agissait d'un poudrier en vidange.

En ce qui concerne le contrôle biologique, nous avons d'abord injecté 5 lapins normaux, à raison de 1 g. par kilogramme.

Les 5 animaux sont restés en vie pendant les 7 jours d'observaon ; 2 avaient maigri de 10 g.

Ensuite, 5 lapins infectés de *Trypanosoma brucei* depuis plus de 5 mois, ont été injectés à la même dose.

Les 5 lapins sont restés en vie pendant les 7 jours d'observation ; 3 animaux ont maigri respectivement de 20 g., 80 g. et 30 g.

Les animaux mis en expérience reçoivent encore chacun, à intervalle de 8 jours, deux injections de 1 g. de produit par kilogramme.

Ces injections sont bien supportées et tous les animaux gagnent en poids par la suite.

*
* *

Il résulte donc de nos essais, que nous n'avons pas observé de différence de comportement entre les animaux normaux et les animaux trypanosomés, soumis au contrôle de la toxicité de la glyphénarsine, même avec des produits qui semblaient avoir montré une toxicité anormale chez l'homme trypanosomé.

Nous maintenons donc nos règles de contrôle sur lapin, complétées par le contrôle sur la souris blanche.

Les règles de contrôle sur lapin ont été exposées antérieurement. Quant au contrôle sur la souris blanche, il est effectué comme suit : 10 souris blanches du poids de 20 g. environ, exemptes de toute tare visible, reçoivent par voie sous-cutanée 0 g. 09 par 20 g. (4 g. 5 o/oo). Cette dose est dissoute dans 10 fois son poids d'eau distillée stérile et maintenue à la température de 20°. 60 o/o doivent survivre après 10 jours ; pas plus de 40 o/o peuvent présenter des crises nerveuses (11).

En conclusion : les données qui précèdent nous autorisent à émettre l'opinion que, si les glyphénarsines soumises à ces règles de contrôle, provoquent des troubles visuels en nombre anormal ou d'autres accidents, la cause doit en être imputée à l'état du malade (affections intercurrentes, épuisement, etc.) ou à des fautes de technique, y compris les erreurs commises dans la conservation du médicament.

BALANITE ULCÉREUSE A *TRICHOMONAS VAGINALIS*

Par SOUBIGOU, DULISCOUËT et GAUDIN

Nous avons eu l'occasion d'examiner à l'Hôpital Maritime de Cherbourg un homme atteint de balanite ulcéreuse où le microscope permit de découvrir un *Trichomonas*.

C'est la première fois, nous semble-t-il, que ce parasite est ren-

contré dans des lésions génitales de l'homme. Récemment encore, un auteur le recherchait en vain dans les sécrétions uréthrales masculines.

La rareté de ce fait nous a incités à en publier l'observation.

G..., canonnier sédentaire, se rend au Havre pour une période d'exercices. Entre le 15 et le 18 août, il a des relations sexuelles normales avec trois jeunes femmes : deux employées de bureau et une espagnole d'un camp de réfugiés.

Le 3 septembre, 15 jours plus tard, il est atteint de balanite caractérisée par un suintement sous-préputial et un œdème du prépuce qu'il traite lui-même par des lavages au permanganate. Le 10 septembre, il entre à l'hôpital avec un œdème volumineux du prépuce qui s'améliore au bout de 15 jours de traitement par des bains locaux antiseptiques. Le 8 octobre, le phimosis inflammatoire disparaît et on aperçoit une ulcération sur le frein et sur la face muqueuse du prépuce. Cette ulcération, de la taille d'un gros pois, allongée, suintante, non douloureuse, présente des bords taillés à pic, non indurés. Il n'existe aucune adénopathie. On pratique un examen bactériologique qui donne les renseignements suivants : absence de tréponèmes et de bacilles de Ducrey ; recherche du gonocoque négative ; on trouve à l'examen, entre lame et lamelle, un flagellé piriforme, d'une taille de 14 μ, gros environ deux fois comme une hématie, mobile. Il s'agite autour d'un axe comme l'aiguille d'une boussole ; il vire en tous sens d'une façon continue. A la partie renflée, trois flagelles très mobiles s'agitent sans cesse. La partie effilée se termine par un axostyle rigide le long duquel flotte une membrane ondulante.

Ce parasite est retrouvé facilement à trois examens microscopiques successifs ; on en rencontre environ 5 à 6 par préparation. Inoculé dans l'intestin du cobaye il n'a déterminé aucun trouble digestif. Ces constatations permettent de supposer qu'une infection par *Trichomonas vaginalis* pourrait être en cause.

Nous avons recherché le parasite dans les urines et les selles du malade, mais sans succès ; il n'existait qu'au niveau de l'ulcération génitale, on ne le rencontrait pas dans l'exsudation purulente sous-préputiale. Il nous a été impossible, malheureusement, de pratiquer l'examen du frottis vaginal des femmes incriminées, mais nous savons qu'il y est souvent rencontré, moins à Paris cependant que dans le sud-ouest de la France et le nord de l'Espagne.

Evolution. — Traitée localement par des attouchements avec une solution de stovarsol à 10 o/o, l'ulcération s'est cicatrisée en 9 jours, entraînant une adhérence du frein avec la face muqueuse du prépuce lui faisant vis-à-vis. Il a persisté, en outre, quelques adhérences préputiales qu'il a fallu libérer au moyen d'une sonde cannelée. Le Bordet-Wassermann et le Vernes Σ sont demeurés négatifs.

Conclusion

Il s'est donc agi d'une balanite ulcéreuse, survenue 15 jours après un coït, n'ayant pas été améliorée par des soins locaux au permanganate, guérie rapidement par un traitement au stovarsol, et dans laquelle un examen microscopique mit en évidence un *Trichomonas* qui pourrait être *Trichomonas vaginalis*.

Discussion.

M. R. Deschiens. — J'ai pris connaissance avec beaucoup d'intérêt et de curiosité de l'aventure du canonnier G. de la marine relatée par nos confrères.

La description qu'ils donnent du Flagellé rencontré par eux dans une ulcération préputiale permet de l'identifier au genre *Trichomonas*, mais il est plus difficile d'indiquer, au moins morphologiquement parlant, à quelle espèce de ce genre il conviendrait de le rattacher.

Les auteurs ne mentionnent pas s'ils ont fait des frottis fixés et colorés ; et même s'il en était ainsi, l'identification de l'espèce serait difficile à établir d'après ces frottis.

L'inoculation négative au cobaye notée par les auteurs ne peut permettre d'éliminer une infection à *Trichomonas intestinalis*, le *Trichomonas* de l'intestin du cobaye et celui de l'intestin de l'homme étant différents. Sans doute, la présence d'un *Trichomonas* sur le prépuce d'un canonnier spontanément infesté, ayant eu des relations sexuelles récentes avec trois jeunes femmes différentes, et porteur d'un phimosis inflammatoire et d'une ulcération du prépuce, justifie-t-elle l'hypothèse d'une origine vaginale de ce *Trichomonas* (*Trichomonas vaginalis*), mais elle n'écarte pas cependant celle d'une origine buccale ou intestinale (*T. intestinalis*). Un examen positif, du point de vue de la présence de *T. vaginalis*, des sécrétions vaginales des trois femmes, qui seraient en cause, aurait rendu très probable l'identification à *T. vaginalis* du *Trichomonas* observé, mais cette recherche n'a pu être faite par nos confrères, ce que nous comprenons aisément. J'ajoute que *T. intestinalis* (*T. hominis*) et *T. vaginalis* sont considérés, par C. Dobell (1936), comme une même espèce, mais que cette opinion reste discutée.

Il eût été intéressant que les auteurs recherchassent dans les sécrétions uréthrales et le liquide séminal de leur malade la présence de *Trichomonas* ; on sait en effet que des Flagellés du genre *Trichomonas* ont été rencontrés dans les sécrétions uréthrales ou les urines de l'homme ♂ par F. Marchand, Dock et Miura (1894), Capek (1927), Riba (1931), Nitschke (1936), Morenas (1937) et une fois, au Japon, par H. Futamura dans le canal séminal d'un taureau (*Trichomonas fœtus*).

Parmi les cinq cas humains de H. Nitschke, trois paraissent avoir eu pour origine une femme infectée par *Trichomonas vaginalis*.

Dans le cas bovin de H. Futamura, il a été possible de contaminer 6 vaches en partant du taureau infecté.

Chez l'homme comme chez le taureau, l'infection génitale par *Trichomonas* pourrait donc être transmise par le coït.

Le rôle pathogène de *T. fœtus*, de la vache, dans la pyométrite (« pyomètre ») et l' « avortement précoce » paraît démontré expérimentalement. Ce *Trichomonas*, inoculé, en culture pure, par la voie sous-dure-mérienne, s'est en outre montré pathogène pour le singe, le lapin, le cobaye, le rat, la souris et le chien, chez lesquels il peut provoquer des méningo-encéphalo-myélites (A. Lwoff et S. Nicolau, 1935). Chez la femme, l'action nocive de *T. vaginalis* est contingente et paraît se limiter à une leucorrhée plus ou moins abondante, parallèle à la pullulation des flagellés.

Le cas relaté par MM. Soubigou, Duliscouët et Gaudin est, à notre connaissance, le premier cas observé d'infection balano-préputiale par un *Trichomonas*.

SUR LA COINCIDENCE DE LA LAMBLIASE ET DE CERTAINES LÉSIONS DU FOND DE L'ŒIL

Par I. BARRAQUER

Les avis sont partagés au sujet du rôle pathogène de *Giardia intestinalis*. A voir ce parasite si abondant dans certaines selles et animé de mouvements si vifs, on a peine à croire à son innocuité. Non seulement nous croyons, pour notre part, qu'il peut être un facteur de diarrhée mais encore notre attention est, depuis plusieurs années, attirée sur les rapports de parallélisme susceptibles d'exister entre sa présence dans l'intestin et diverses affections oculaires : lésions inflammatoires du tractus uvéal et lésions hémorragiques de la rétine en particulier.

Chez des malades atteints de choroïdites, de cyclites ou d'iritis qu'il était impossible de rattacher à une étiologie classique telle que tuberculose, syphilis, rhumatisme, gonococcie etc..., nous avons été parfois surpris de trouver dans les antécédents des troubles diarrhéiques plus ou moins accusés et tout aussi étonné de constater, dans ces diarrhées, la présence de *Giardia intestinalis*. L'administration d'un dérivé de l'acide oxyamino-phénylarsinique (Tréparsol), à doses suffisantes et suffisamment prolongées, améliorant les phénomènes diarrhéiques améliore parallèlement les symptômes oculaires. Dans quelques cas de scléro-choroïdite myo-

pique où les malades, porteurs de *Lamblia* ont été traités par la médication susdite, la marche progressive de l'affection s'est trouvée arrêtée.

Dans certaines lésions hémorragiques de la rétine qui ne pouvaient être attribuées ni à l'état vasculaire, ni à la dyscrasie sanguine, ni à l'albuminurie, ni au diabète, nous avons relevé la même coïncidence avec des phénomènes diarrhéiques et, ici encore, ceux-ci ont paru sous la dépendance d'une large pullulation de *Giardia* dans l'intestin. L'administration du Tréparsol à ces malades a été suivie des mêmes bons effets que chez les malades du groupe précédent et elle les a mis à l'abri des récidives des hémorragies. Mention spéciale doit être faite de l'hémorragie récidivante des adolescents où, comme on sait, les traitements classiques échouent si souvent. Dans les cas où l'examen microscopique des selles avait été positif au point de vue de la lambliase, le Tréparsol a eu une action rapide et, chaque fois que le traitement a été suivi avec une constance suffisante, il a préservé le patient des rechutes si fréquentes dans cette affection. Ces rechutes sont, par contre, susceptibles de se produire si le médicament est interrompu pendant un temps trop long. A vrai dire, dans quelques cas d'hémorragies récidivantes, l'examen des selles au lieu de montrer une lambliase pure a révélé une association de *Giardia intestinalis* et d'*Entamœba dysenteriæ* (forme *minuta*) ou d'*E. coli*. Un traitement mixte au Tréparsol et à l'émétine a été institué. Il est difficile d'établir la part qui, dans les bons résultats obtenus, appartient à l'un et à l'autre des deux médicaments, de même qu'il est difficile de savoir ce qui, dans l'étiologie de l'affection, revient à chacune des deux espèces de parasites.

La lambliase est-elle susceptible d'influencer les lésions oculaires? *Giardia intestinalis* agit-il par l'intermédiaire de la diarrhée qu'il provoque? Agit-il directement en vertu d'une action toxique ou d'une action réflexe? C'est ce que nous ne pouvons établir pour le moment. De même l'examen du fond de l'œil ne nous a pas permis jusqu'ici de découvrir de symptôme différentiel entre les choroïdites ou les hémorragies rétiniennes chez les malades infectés de lamblies et les choroïdites ou les hémorragies relevant d'une étiologie différente de la lambliase. Si nous pensons à incriminer les Flagellés, c'est uniquement en raison de la coïncidence entre les manifestations oculaires et la diarrhée à *Lamblia* et aussi en raison des bons résultats thérapeutiques du Tréparsol. Ces bons effets sont de nature à faire espérer, si la lambliase est en cause, des résultats plus satisfaisants encore avec la Quinacrine que des travaux récents permettent de tenir pour le meilleur médicament de la lambliase.

Nous ne nous dissimulons pas les lacunes que présente cette note

préliminaire rédigée hors d'Espagne alors que, loin de notre clinique, nous sommes privé des documents recueillis et conservés dans nos archives. Nous aurions attendu pour publier ces faits la venue de temps meilleurs si des confrères n'avaient insisté sur leur intérêt en Pathologie exotique et n'avaient insisté pour que nous les fassions connaître dès à présent. Tel a été, en particulier, le cas de l'Institut Pasteur de Tanger qui, nullement prévenu et examinant sans la moindre idée préconçue les selles que nous lui adressions, a été vivement intéressé par la coïncidence de la lambliase que décelait l'examen microscopique et des lésions oculaires que présentaient nos malades. Nous poursuivons l'étude de cette question.

Discussion.

M. R. Deschiens. — La fréquence relative de choroïdites, d'irido-cyclites et de lésions inflammatoires oculaires chez les malades présentant des entéro-côlites à *Giardia* (*Lamblia*), et les bons résultats obtenus, du côté des lésions oculaires, chez de tels malades traités pour leur lambliase par les dérivés de l'acide oxyamino-phénylarsinique n'autorisent pas, à mon avis, au moins présentement, à conclure à une relation directe de cause à effet entre l'infection par *Giardia* et les accidents oculaires observés.

Les entéro-côlites chroniques du type de celles à *Giardia* peuvent déterminer des lésions inflammatoires intestinales permettant le passage dans le sang d'un germe — le colibacille par exemple — qui serait d'autant plus susceptible de provoquer une détermination oculaire que l'état général des côlitiques est médiocre du fait de leur côlite. Les dérivés de l'acide oxyaminophénylarsinique ne sont pas strictement spécifiques, ils ont une activité antiseptique générale et intestinale qui permet de traiter avec succès non seulement des entéro-côlites à Protozoaires, mais aussi des entéro-côlites microbiennes, et l'amélioration des phénomènes et des lésions côlitiques sous l'influence d'une telle médication pourrait suffire à rendre compte de la régression des manifestations oculaires, soit par suppression des métastases bactériennes intermittentes, du fait de la cicatrisation des lésions intestinales, soit par amélioration de l'état général.

On sait qu'un certain nombre d'irido-cyclites « d'origine intestinale » ont été signalées par Worms et Pesme en 1924 et que, parmi ces irido-cyclites, certaines ont été guéries par des auto-vaccins. D'autre part, P. Toulant (Alger), T. Houssiau (Bruxelles), Pages (Casablanca), qui ont étudié les complications oculaires de l'amibiase, ont signalé la fréquence relative des irido-cyclites et des

irido-choroïdites et des infections des procès ciliaires chez les côlitiques amibiens et la guérison souvent notée de ces accidents par l'institution d'un traitement contre l'amibiase, traitement entraînant la guérison des lésions intestinales.

En résumé, les lésions et les accidents d'entéro-côlite en général, que ceux-ci soient microbiens ou à Protozoaires, s'accompagneraient parfois de certaines lésions inflammatoires oculaires et l'entéro-côlite à *Giardia* paraît, à cet égard, se comporter de la même façon que d'autres entéro-côlites infectieuses. Le mérite de la communication de M. Barraquer est, en tout cas, de faire ressortir la fréquence relative de ces inflammations oculaires dans les entérites à *Giardia*.

MÉMOIRES

LA LUTTE ANTIPLASMODIALE. SES FACTEURS HUMAINS

(Premier mémoire).

Par Ph. DECOURT

Jusqu'à présent, la lutte antipaludique a surtout été basée, à juste titre d'ailleurs, sur la LUTTE ANTIANOPHÉLIENNE. Celle-ci comprend la *lutte antilarvaire* et la lutte contre les *insectes ailés* : la première par ses multiples procédés a rendu et continue à rendre d'inappréciables services à l'hygiène générale, comme à la lutte la plus particulière contre le paludisme. La seconde est surtout efficace pour la protection individuelle, mais son utilité n'est pas toujours négligeable pour la prophylaxie collective.

A côté de la lutte antianophélienne, le malariologue s'efforce de diminuer le réservoir de virus en traitant le plus grand nombre possible de malades. Il tente, en outre, de protéger les sujets sains par la quininisation préventive quotidienne. Pour la prophylaxie collective il faut avouer que cette lutte directe contre l'hématozoaire s'est presque toujours montrée décevante jusqu'à ces dernières années.

Certes, les dispensaires antipaludiques ont donné de bons résultats dans des régions où le pourcentage des paludéens était très faible par rapport au total des habitants; certes également, la quininisation quotidienne a obtenu de beaux succès dans l'armée (il est inutile de rappeler le remarquable succès sanitaire obtenu par les frères Sergent à l'armée de Salonique) et dans quelques « collectivités autonomes » disciplinées.

Mais, en dehors de ces cas spéciaux et en dehors d'une protection individuelle (d'ailleurs insuffisante au moment des épidémies graves), la quininisation journalière, trop coûteuse et d'un emploi trop difficile pour être appliquée sur une large échelle, n'a donné que des résultats médiocres. *Jamais elle n'a constitué une arme véritable dans la lutte antipaludique en population libre* (1). Dans l'impossi-

(1) C'est aussi l'avis des malariologues d'Extrême-Orient. Faisant plus spécialement allusion à la quinine et au totaquina, la *Conférence intergouvernementale des pays d'Orient sur l'Hygiène rurale*, tenue à Batavia en août 1937, dans ses conclusions « se rend compte qu'actuellement la distribution de médicaments antipaludiques a pour but non pas tant la lutte contre le paludisme que le soulagement de la détresse physique et la réduction du nombre des décès » (Rapport de la Conférence. Société des Nations, septembre 1937, p. 101).

bilité d'agir sur l'hématozoaire pendant son développement et son séjour parfois très long chez l'anophèle, la lutte dirigée contre l'hématozoaire est toujours restée peu efficace lorsque la lutte antipaludique s'est proposé comme but de supprimer une endémie ou une épidémie non plus dans une collectivité humaine localisée, isolée ou autonome, mais dans une province *a fortiori* dans un pays entier ; à ce point de vue, la lutte contre l'hématozoaire ne s'est généralement pas montrée supérieure à la lutte contre l'anophèle (1).

Au cours des plus récentes années, la lutte antipaludique a pu s'adjoindre de nouvelles armes. Elle peut détruire les éléments contagieux du sang et arrêter dans certaines conditions le développement des plasmodes chez l'anophèle. Elle peut, plus facilement qu'autrefois, interrompre définitivement l'évolution d'un paludisme chez l'homme. Sans que l'importance des anciens procédés de lutte en soit diminuée, ces acquisitions ont permis d'envisager la lutte antipaludique sous un jour nouveau. Le malariologue peut maintenant aborder avec succès des problèmes dont il n'aurait pu envisager la solution auparavant. Mais ces nouveaux procédés de lutte antipaludique ne doivent pas être appliqués sans une étude préalable suffisante de la question. Il faut en connaître non seulement les *règles* mais aussi les *indications*, les *possibilités* et les *limites*. Il faut savoir dans quelles conditions ils peuvent s'associer utilement à la lutte antianophélienne. C'est à cette étude que nous nous sommes attaché depuis plusieurs années et nous croyons avoir suffisamment de recul maintenant pour qu'il nous soit permis d'exposer comment nous avons envisagé le problème et comment nous nous sommes efforcé de le résoudre. Ajoutons que nous devons le meilleur de notre expérience à tous ceux qui, en Italie, en Espagne, au Maroc, en Tunisie, en Syrie, en Indochine ont bien voulu nous faire profiter de leur propre connaissance des problèmes palustres ; nous les remercions vivement pour l'obligeance avec laquelle ils nous ont toujours accueilli.

*
* *

(1) Nous n'avons, personnellement, connaissance que d'une seule tentative d'assainissement global d'une grande province : celle entreprise par le gouvernement italien dans les marais pontins. Ailleurs, la lutte antipaludique est toujours restée parcellaire. Ceci ne veut pas dire qu'elle soit restée pour cela inefficace ; grâce à elle, on a pu faire prospérer ou tout au moins protéger des collectivités vivant au milieu de régions très malsaines, mais de belles réussites comme la protection du canal de Panama ou de la ville de Singapour n'empêchent pas le paludisme de se propager à quelques kilomètres de l'étroit espace protégé (10 km. pour le canal de Panama et 3 km. de la périphérie urbaine pour Singapour).

Dans un but didactique, nous croyons utile de rassembler sous la dénomination LUTTE ANTIPLASMODIALE l'*ensemble des moyens permettant de lutter contre le développement des plasmodes dans la nature, indépendamment de la lutte antianophélienne.*

Deux notions essentielles sur lesquelles nous devrons revenir fréquemment ne doivent jamais être oubliées : la lutte antiplasmodiale a d'autant plus de chance d'efficacité, à résultat égal elle peut être d'autant plus réduite dans son application :

1° que l'*étendue des terrains* sur lesquels elle est appliquée est plus vaste ;

2° qu'elle s'adresse au plasmode *chez l'anophèle* en même temps qu'au plasmode *chez l'homme.*

L'exposé des règles de la lutte antiplasmodiale que nous nous proposons de faire ici ne peut, malheureusement, qu'être général. Nous aurions aimé appuyer chaque proposition d'un exemple précis, mais le manque de place nous oblige à réserver cette manière de faire pour un travail plus long. Cependant, nous avons cité brièvement en notes quelques faits lorsqu'une illustration nous a paru donner plus de clarté au texte.

Notre exposé comprendra tout d'abord l'étude des facteurs humains dans la lutte antiplasmodiale. Après avoir rappelé brièvement quelques notions pharmacodynamiques indispensables, nous exposerons ensuite les règles générales théoriques et pratiques de la lutte antiplasmodiale et les rapports de la lutte antiplasmodiale avec la lutte antianophélienne.

*
* *

Les facteurs humains dans la lutte antiplasmodiale

1° *La lutte antiplasmodiale doit être basée sur l'étude de la géographie humaine.* — Les notions que nous avons tenu à marquer dès le début montrent combien les principes qui doivent régler la lutte antiplasmodiale diffèrent des principes qui règlent la lutte antianophélienne.

L'homme est l'un des deux hôtes du parasite sur lequel la lutte antiplasmodiale veut agir. Or, l'homme influe sur le parasite par ses réactions propres, et il a une activité considérable qui se traduit par des mouvements à la surface de la terre. Ainsi, l'homme modifie perpétuellement l'évolution biologique du parasite qu'il héberge et il le transporte avec lui. De plus, son activité naturelle provoque des transformations à la surface du sol qui le porte ; par là cette activité spontanée de l'homme a une incidence anophélienne qui peut être favorable ou défavorable et dont nous verrons plus loin l'importance pour la lutte antiplasmodiale.

Alors que la lutte antianophélienne est une lutte locale étroitement liée à la géographie physique, la lutte antiplasmodiale repose avant tout sur une étude préalable de la géographie humaine (1) d'autant plus qu'elle n'a de chance d'être appliquée avec une rigueur suffisante qu'à la condition de ne restreindre en rien l'activité naturelle de l'homme.

2° *La connaissance des « faits de mouvement »* (2) *constitue une des bases de la lutte antiplasmodiale.* — Alors que l'anophèle n'a qu'une portée de vol limitée, presque toujours inférieure à 2 km., l'homme circule en des régions parfois très éloignées les unes des autres, en tout cas à des distances moyennes qui dépassent largement le vol anophélien. Il en résulte que, vu du côté de la lutte antianaphélienne, le paludisme constitue bien la maladie « locale » que l'on a coutume d'envisager et qu'une lutte locale convenablement menée permettra de faire disparaître. Mais vue du côté de la lutte antiplasmodiale, le paludisme représente une maladie « expansive » susceptible d'évoluer par épidémie, de se généraliser à longue distance et à laquelle il faut opposer de véritables barrages sanitaires comme pour le typhus ou le choléra.

Les migrations humaines sont bien connues dans les régions où règne le grand nomadisme (3). Elles ne sont pas moins importantes ailleurs : ainsi dans des populations sédentaires types comme celles de l'Indochine il existe un grand nombre de « faits de mouvement » dont nous verrons quelques exemples dans les chapitres suivants.

Or, ces migrations humaines sont vectrices de paludisme et la connaissance précise de ces migrations, à lointaines ou courtes distances, est capitale pour la lutte antiplasmodiale dont l'efficacité risque d'être limitée si elle néglige ou est dans l'impossibilité de

(1) On trouvera dans la *Géographie humaine* de Jean BRUNHES qui fut le principal créateur de cette science la description des trois groupes : improductifs, créateurs, destructeurs et des six types de faits essentiels provoqués par le séjour de l'homme sur la terre. Tous ces types de faits jouent un rôle important dans l'extension du paludisme.

(2) Expression de Jean BRUNHES qui comprend « l'évolution du peuplement, les déplacements, migrations, émigrations, infiltrations et invasions (*loc. cit.*, 4e édit., p. 925).

(3) Voir à ce propos la thèse de Ch. HENRY sur « La lutte antipaludique en Tunisie », spécialement les pages 87 et suivantes et page 108, la carte des centres impaludés sur laquelle se superpose une carte transparente du nomadisme en Tunisie. Les principales notions indiquées ici étaient contenues dans un rapport de mission envoyé par nous à la Direction du Service de Santé du Maroc en 1928 (Enquête sur l'épidémie palustre de 1928 dans la zone nord de la région de Fez) dont une partie est analysée dans la thèse de Mlle M. LANGLAIS : « Prophylaxie du paludisme au Maroc », Paris, 1929, pp. 75 et suivantes.

réduire le danger de ces migrations et est, au contraire, susceptible d'obtenir des résultats remarquables si elle peut l'écarter : par exemple, appliquer une lutte antiplasmodiale dans un village sans tenir compte des échanges humains de ce village avec les villages voisins risque de restreindre considérablement les résultats escomptés.

Aussi, ne faut-il pas établir le plan d'une lutte antiplasmodiale dans une province avant d'y avoir recherché tous les « faits de mouvements ». Après les avoir observés dans des pays très divers voici comment nous croyons pouvoir les classer pour en faciliter la recherche systématique.

Ils peuvent être provoqués par :

a) le **commerce** : comprenant les *foires* où les acheteurs et vendeurs se déplacent, les *marchés* où les acheteurs seuls se déplacent, les *colportages* où les vendeurs seuls se déplacent (1) ;

b) l'**élevage** : le nomadisme ;

c) les **cultures et les industries saisonnières**, migrations qui jouent un rôle non seulement en tant que mouvement, mais au moins autant par les changements de densité, de population qu'elles provoquent (2) ;

d) les **industries ou cultures stables mais à main-d'œuvre lointaine** renouvelée par une double migration continue (3) ;

e) la **religion** : les pèlerinages (4) ;

f) la **vie administrative et militaire** : les changements de résidence (5).

3° *La résistance de l'organisme humain règle, en grande par-*

(1) Type de foire : le souk des populations nord-africaines ou syriennes ; type de colportage : les sampaniers qui, sur les rivières d'Extrême-Orient, montent et descendent continuellement des hautes régions gravement impaludées au delta où l'endémie est bénigne.

(2) Type : les cultures du Nord-Marocain qui attirent la main-d'œuvre du Souss situé au Sud du Grand Atlas.

(3) Type : les plantations de caoutchouc cochinchinoises situées, pour la plupart, sur les « terres rouges » où le paludisme est toujours très grave, et dont la main-d'œuvre est surtout originaire du delta tonkinois.

(4) Type : le pèlerinage de Nui-Baden en Cochinchine : au milieu du delta peu impaludé se dresse un piton rocheux, que la tradition a rendu sacré, où règne, pour des raisons anophéliennes liées à la géographie physique locale, un paludisme extrêmement sévère qui touche les 400 personnes (bonzes et marchands du temple) vivant sur ou aux abords immédiats du piton. Il vient environ 35.000 pèlerins par an à Nui-Baden, dont un certain nombre couchent sans protection près des petites rivières qui dévalent du piton rocheux, y contractent un paludisme parfois mortel et provoquent de petites épidémies locales au retour.

(5) Type : les changements de résidence des gardes indigènes au Tonkin qui, lorsqu'ils redescendent des hautes régions avec leurs familles dans le delta, créent assez souvent de petites épidémies autour d'eux.

tie, la gravité du paludisme. — L'hématozoaire, en se développant dans l'organisme humain, rencontre une résistance croissante qui s'oppose au « potentiel schizogonique » (1) décroissant du parasite. Il ne tarde pas à en résulter entre le parasite et l'organisme un équilibre qui aboutit normalement à la cessation spontanée des accès. Mais divers facteurs peuvent fléchir ou accroître cette résistance et, suivant les cas, augmenter ou diminuer la gravité et la durée du paludisme.

Les chutes de résistance ont des causes nombreuses : ce sont toutes celles qui sont susceptibles, en diminuant la résistance générale de l'organisme, de permettre le développement d'un germe ou d'un parasite qui, en d'autres circonstances, resterait simple saprophyte. Elles sont donc communes à toutes les infections et suffisamment connues pour qu'il soit inutile de les rappeler ici. Ce sont elles qui provoquent ce que l'on appelle depuis Maurice Nicolle les « maladies de sortie » (2).

Au cours du paludisme, ces chutes de résistance peuvent apparaître après la période dite des accès lorsque le parasite persiste dans l'organisme comme un saprophyte sans manifester cliniquement sa présence. Elles provoquent alors *les rechutes qui, du point de vue pathogénique, doivent être considérées comme des « maladies de sortie ».*

Sans rappeler toutes les causes possibles des chutes de résistance dans l'organisme humain, il est nécessaire de marquer l'importance pour le paludisme de deux d'entre elles, car leur généralisation joue souvent dans l'épidémiologie un rôle capital dont la lutte antiplasmodiale doit tenir le plus grand compte.

a) *Chutes de résistance d'ordre alimentaire.* — Elles expliquent pourquoi le paludisme s'étend plus facilement et est plus grave après les années de disette, pourquoi le paludisme est beaucoup plus fréquent et surtout beaucoup plus grave dans les classes pauvres. Par exemple, dans les régions nord-africaines, le paludisme des indigènes riches vivant à l'européenne est sensiblement le même que celui des européens et très différent de celui des indigènes pauvres. Parmi les indigènes vivant strictement suivant leurs coutumes héréditaires, le paludisme est d'autant plus répandu et plus

(1) Par « potentiel schizogonique » nous entendons la *puissance de la faculté de reproduction asexuée des protozoaires.* Il diminue rapidement si le protozoaire se reproduit sans changer de milieu ou sans repasser par le stade sexué. Voir à ce propos « La Maladie palustre dans ses rapports avec la thérapeutique », *in Presse Médicale*, 13 mars 1937.

(2) Voir à ce propos : « Les Infections de sortie. Essai d'interprétation pathogénique », par E. Rivalier, H. C. Pham et Ph. Decourt, *in Revue d'Immunologie*, n° 3, mai 1937.

grave que les indigènes sont plus pauvres. La sous-alimentation joue un rôle tel dans certaines endémo-épidémies palustres que COMTE, le génial inventeur avec Charles NICOLLE de la transmission du typhus par le pou, pour lutter contre une grave épidémie de paludisme dans le sud-tunisien en 1923, distribua des boîtes de lait condensé à la population, et que VILLAIN, dans les mêmes conditions, lors de la violente épidémie tunisienne qui commença en 1932, organisa des lazarets dits de « revitalisation » dont le rôle essentiel était de permettre aux malades les plus gravement atteints de recevoir une alimentation substantielle et carnée.

b) *Chutes de résistance d'ordre météorologique.* — A côté des phénomènes météorologiques agissant sur l'anophèle et que nous n'envisageons pas ici, il en est qui agissent sur l'homme et qui peuvent provoquer une rechute, plus souvent encore une « résurgence (1). A titre d'exemple, on peut citer les vents secs et chauds des régions tempérées chaudes, tels : le siroco, le chergui, le simoun, etc., ou les orages électriques s'accompagnant de grandes variations de la pression atmosphérique qui précèdent et accompagnent le début de la saison des pluies en régions tropicales. Or, ces phénomènes atmosphériques touchent simultanément tous les habitants d'une région ; ils provoquent ainsi une véritable *épidémie de rechutes et de résurgences* qui peuvent être souvent à l'origine d'une épidémie indépendamment de tout facteur anophélien nouveau. Ces phénomènes météorologiques sont d'autant plus dangereux qu'ils accompagnent parfois une augmentation de l'anophélisme local : les anophèles, puisant facilement les plasmodes sur une population en proie à une épidémie de résurgences, ne tardent pas à déclencher à leur tour une épidémie de paludisme d'inoculation.

Par exemple, le siroco provoque trois ordres de phénomènes successifs ; dans un premier temps qui commence quelques heures après le début du siroco et dure quelques jours, la chute de résistance qu'il provoque chez l'homme fait apparaître de nombreuses rechutes. Par ailleurs, les anophèles, qui n'aiment ni le vent, ni la sécheresse, ni les grands écarts de température, se précipitent à l'intérieur des maisons pour se protéger contre le siroco et peuvent y devenir extraordinairement nombreux (2). Résurgences et anophèles nombreux côte à côte déterminent dans un deuxième temps de multiples infestations anophéliennes qui se traduisent par une recrudescence de l'endémie, recrudescence débutant une quinzaine de jours après le siroco et persistant généralement quel-

(1) Réapparition dans le sang périphérique de parasites réfugiés depuis un temps plus ou moins prolongé dans les viscères profonds.

(2) Rappelons à ce propos les constatations que nous avions faites autour du lac Kelbia en octobre 1933 et rapportées par VILLAIN, DUPOUX et MARINI (*in Archives de l'Institut Pasteur*, avril 1935).

ques semaines. Dans le premier temps il s'agit de paludismes de rechute et dans le second temps de paludismes d'inoculation. Enfin, dans un troisième temps, le siroco se montre favorable, d'autant plus qu'il a été plus violent et prolongé, grâce à la destruction massive qu'il a provoquée parmi les anophèles restés hors des habitations. Ce dernier phénomène représente à nos yeux le principal facteur de la diminution simultanée du paludisme et des anophèles dans la seconde partie de l'été en Tunisie, au moment même où le paludisme est, au contraire, le plus élevé dans les marais pontins et en Sardaigne, le principal vecteur anophélien restant le même dans les deux cas (*A. maculipennis*).

En pays tropical aussi, résurgences d'origine météorologique et pullulation anophélienne peuvent s'associer pour provoquer une recrudescence dangereuse de l'endémo-épidémie. La brusque recrudescence du paludisme, au début de la saison des pluies, ne paraît généralement pas pouvoir s'expliquer par le seul facteur anophélien dont l'incidence sur le paludisme est forcément tardive. Parfois même la recrudescence du paludisme précède les pluies (1).

A l'envers des chutes de résistance, on peut observer *des augmentations de résistance* chez un individu ou dans l'ensemble d'une population.

La plus importante et la plus connue est l'immunité relative créée par un paludisme antérieur, que cette immunité soit attribuée à la seule prémunition, comme il est classique de le dire, ou qu'elle soit surtout en rapport avec une immunition non strictement spécifique comme nous le pensons (2).

Quelles que soient les discussions pathogéniques que nous ne voulons pas aborder ici, cette immunité est très lente à s'établir. Un seul paludisme ne suffit pas à protéger contre une épidémie ulté-

(1) Les influences météorologiques ne sont probablement pas les seules qui agissent sur le paludisme par l'intermédiaire de l'homme. On sait que, dans certaines régions, le paludisme est grave et s'accompagne de fièvres bilieuses hémoglobinuriques, que dans d'autres, voisines et semblables en apparence des points de vue météorologique et anophélien, le paludisme reste bénin et que les fièvres bilieuses hémoglobinuriques y sont inconnues (par exemple en Haute région du Tonkin Ha-giang et Lang-Son). Personnellement, nous pensons que, dans certaines régions, les radiations venues des formations géologiques sous-jacentes peuvent jouer un rôle important dans la gravité du paludisme et dans l'existence des bilieuses hémoglobinuriques : hypothèse qui a pour point de départ des constatations épidémiologiques et cliniques mais à laquelle nous ne pouvons encore apporter de preuves. Nous croyons cependant que l'on a trop négligé, depuis la découverte de l'hématozoaire, l'étude du facteur tellurique dans l'épidémiologie du paludisme et il nous paraît intéressant, pour commencer, de voir dans quelle mesure les foyers de bilieuses hémoglobinuriques correspondent ou non à certaines formations géologiques où, comme pour l'endémie goîtreuse, à la qualité des eaux venues des profondeurs terrestres.

(2) Voir : « La maladie palustre dans ses rapports avec la thérapeutique » (*Loc. cit.*).

rieure, même peu violente. Dans les pays d'Extrême-Orient où la question a été très étudiée, on estime qu'il faut 5 ans de séjour continu dans une région très impaludée pour acquérir une immunité permettant de résister cliniquement à l'endémie locale. Malgré sa fragilité et sa lenteur à s'établir, on comprend facilement que cette immunité peut jouer un rôle considérable dans l'épidémiologie d'une région puisque tous ses habitants participent à cette immunité : dans une région très impaludée, l'immunisation progressive de la population entraîne peu à peu un équilibre qui donne l'apparence d'un état sanitaire normal, *mais à la condition qu'aucun élément nouveau ne vienne rompre cet équilibre.*

Or, aucune population, aussi stable soit-elle, n'est totalement à l'abri des « faits de mouvements ». Un premier, d'ordre statique, joue un très grand rôle : l'apparition de sujets nouveaux par le jeu normal des naissances. Il en résulte que les enfants sont plus impaludés que les adultes, la différence étant d'autant plus grande que l'endémie est plus ancienne et plus grave. A la limite, la population adulte paraît saine alors que la population infantile est la proie d'infestations graves qui s'ajoutent à la mortinatalité et aux avortements dus au paludisme pour provoquer une dépopulation rapide.

Le type en est, par exemple, les populations Moïs qui couvrent près de la moitié de l'Indochine sur des territoires où la densité moyenne de la population est de 4 habitants au kilomètre carré. Depuis plusieurs siècles, les Annamites ont tenté à maintes reprises de pénétrer dans ces régions fertiles et voisines de leur côte et de leurs deltas surpeuplés ; mais ils durent toujours fuir devant le paludisme meurtrier. Par comparaison les Moïs qui constituent une race grande et splendide, vivant avec le paludisme depuis leur naissance, paraissaient presque des porteurs de germes sains. Mais les enquêtes faites depuis 2 ans montrent que les décès dépassent en moyenne de 80 à 100 o/o les naissances et cette dépopulation rapide n'est pas due, comme en d'autres pays, à une diminution de la fécondité qui reste au contraire très élevée ; malgré les avortements nombreux, la natalité atteint parfois 60 o/oo chez ces primitifs que l'influence européenne, dans des régions étendues, n'avait pas touchée jusqu'à 1936. Le paludisme n'est pas la seule cause de cette hécatombe, mais il en est la cause directe de beaucoup la plus importante : en outre, c'est lui qui augmente la gravité des autres par l'état de moindre résistance qu'il provoque. Dans les races Moïs il se crée une immunité, certes, mais au prix de quels sacrifices! (1).

En dehors du changement apporté dans l'élément humain d'une région par sa propre reproduction, viennent se placer tous les faits de mouvements indiqués plus haut et qui peuvent amener des élé-

(1) Voir à ce propos « Essai de démographie des pays Moïs du Kontum », par L. Lieurade (*in Deuxième voyage internat. d'études malar. de la S. D. N. en Indochine française*).

ments non immunisés au milieu de la population immunisée. Ce facteur est d'autant plus important qu'une observation très ancienne montre qu'un sujet perd en grande partie son immunité quand il quitte la région où il vit habituellement (1).

Dans un deuxième mémoire, nous continuerons l'étude des facteurs humains dans la lutte antiplasmodiale, et nous y verrons en particulier comment l'évolution de la géographie humaine dans une région peut en modifier considérablement l'épidémiologie.

L'HÉMOGLOBINE ET LES HÉMATIES DU SANG DE LAPIN AU COURS DE L'INJECTION INTRAVEINEUSE RÉPÉTÉE DE DEUX COMPOSÉS ORGANIQUES D'ANTIMOINE

Par L. LAUNOY et H. LAGODSKY

I. — Aperçu bibliographique.

L'emploi de plus en plus fréquent de composés antimoniés dans la thérapeutique d'infections à formes *leishmania* ou *trypanosoma*, en ce qui concerne les maladies déterminées par des protozoaires et dans celle des bilharzioses et des filarioses, en ce qui concerne les parasitoses par helminthes, tous états caractérisés par une anémie symptomatique, parfois compliquée d'anémie par perte sanguine, rend importante la connaissance des réactions hématopoïétiques qui suivent l'emploi du médicament antimonié.

Cette préoccupation a déjà déterminé d'assez nombreux travaux. C'est ainsi que Sievert (2) et Delius (3) ont étudié les réactions leucocytaires après injection d'antimosan. Ils ont vu que ce traitement détermine une leucopénie régulière, précoce, suivie d'une légère lymphocytose dans les 24 heures. Delius note aussi de l'éosinophilie.

D'autre part, L. S. Zia et C. E. Forkner (4), se référant à un travail de F. W. Madison et T. L. Squier (5), qui avaient constaté

(1) On a voulu trouver dans ce fait une preuve de la spécificité de l'immunité palustre. On semble avoir oublié cet autre fait non moins indubitable : un sujet tolérant un paludisme ancien fait de nouveaux accès, même lorsqu'il aborde une région sans paludisme. Le fait de changer de région suffit à favoriser le développement d'un paludisme ancien ou nouveau.

(2) F. Sievert. *Z. Neur.*, 1924, vol. XCII, p. 506.

(3) K. Delius. *Med. Klin.*, 1925, p. 1198.

(4) L. S. Zia et C. E. Forkner. *Proceed. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1934, vol. XXXII, pp. 536-538.

(5) F. W. Madison et T. L. Squier. *Journ. Am. med. Assoc.*, 1934, vol. CII, p. 213.

des phénomènes d'agranulocytose au cours du kala-azar, recherchèrent si l'uréastibamine et le néostibosan, médicaments employés contre le kala-azar, étaient capables, quand ils sont administrés à fortes doses aux lapins, de déterminer par eux-mêmes de l'agranulocytose. Ils ne notèrent rien de semblable, mais observèrent plusieurs fois de l'hyperplasie splénique, ganglionnaire lymphatique, médullaire osseuse et, dans deux cas sur douze, de la cirrhose du foie avec prolifération des capillaires biliaires.

De même S. P. Lucia et J. W. Brown (1-2), étudient les modifications sanguines, en particulier leucocytaires, qui se produisent après l'injection de fortes doses d'émétique de potassium, chez le lapin normal. Nous reparlerons de leurs résultats au cours de l'étude que nous avons consacrée aux modifications leucocytaires. Notons, dès maintenant, que S. P. Lucia et J. W. Brown concluent à la stabilité du nombre des globules rouges ; ils signalent toutefois l'apparition des normoblastes dans le sang circulant, ils observent aussi un certain degré de fibrose hépatique, un état d'hyperplasie érythropoïétique dans la moelle osseuse. Nous nous expliquons mal, pour notre part, la stabilité absolue du nombre des hématies avec coexistence d'une réaction normoblastique. Lucia et Brown citent de plus un travail plus ancien de Meneghetti (3) qui, dans l'emploi du sulfure d'antimoine colloïdal, injecté par voie veineuse a vu se produire une « véritable hémopathie », caractérisée en ce qui concerne les hématies, par une profonde anémie et une notable normoblastose.

En dehors des travaux de C. S. P'an (4), nous citons ici le mémoire de M. Salah et A. Hassan (5) qui, intéressés par les phénomènes d'ictères décrits en certains cas au cours d'une médication de bilharziens par l'antimoine, recherchèrent chez l'homme l'action de la thérapeutique stibiée dans le traitement de la bilharziose du foie, afin de découvrir si l'antimoine joue un rôle étiologique, dans la production d'ictères décrits à la suite du traitement. Leurs résultats sont extrêmement favorables, ils notent que : le Sb III pyrocatéchine disulfonate de sodium, d'une part, le tartre stibié de l'autre, ne sont nullement responsables des ictères signalés chez les bilharziens traités. Ces ictères ne seraient qu'un aspect du type hépato-catarrhal habituel.

(1-2) S. P. Lucia et J. W. Brown. *Proceed. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1934, XXXI, p. 426 et *Journ. Pharm. and exp. Ther.*, 1934, LII, p. 418.
(3) Meneghetti. *Hæmatologia*, 1926, VII, p. 1.
(4) C. S. P'an. *Derm. Woch.*, 1936, CII, pp. 648-656.
(5) M. Salah et A. Hassan. *Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg.*, 1933, XXXIX, p. 1.

Enfin, récemment, WEESE (1) a injecté à des lapins par voie sous-cutanée, 2 ou 3 doses en 24 heures de Sb III pyrocatéchine disulfonate de Na, à raison de 0 g. 50 par dose et par kilogramme de poids corporel. Tous les animaux meurent rapidement en collapsus, mais l'auteur n'a observé aucune modification du nombre des érythrocytes ni de la valeur de l'hémoglobine.

Dans l'intoxication aiguë par Sb nous avons nous-même observé des faits analogues à ceux signalés par WEESE. Ce procédé expérimental (intoxication aiguë) nous paraît d'ailleurs peu propice à l'étude des modifications sanguines, en raison de tous les accidents toxiques, en particulier vaso-moteurs, pulmonaires et rénaux qui se superposent, pour en troubler les manifestations, aux réactions des organes hématopoïétiques.

II. — Expériences relatives aux taux de Fe sanguin et de l'hémoglobine.

1° COMPOSÉS STIBIÉS EMPLOYÉS

Deux composés organiques d'antimoine ont été étudiés par nous : un composé trivalent, l'*antimoine thiomalate de lithium* (16 o/o d'antimoine) depuis longtemps entré dans la thérapeutique de la bilharziose et un composé pentavalent, le *p.aminophénylstibinate de méthylglucamine* (26,5 o/o de Sb), lequel a déjà fait l'objet de publications de L. LAUNOY (2) et de L. LAUNOY et M. PRIEUR (3).

2° TECHNIQUE

Nos expériences ont été effectuées sur des lapins mâles, de 2 kg. environ, en bon état de santé. Le composé stibié est injecté par voie veineuse. Les doses injectées restent dans l'ordre thérapeutique, nous les exprimons en antimoine. Elles ont été renouvelées plusieurs fois chez le même animal, de façon à nous placer sur le plan clinique.

On a noté les modifications quantitatives de l'hémoglobine, celle des hématies et des réticulocytes, celle des leucocytes, ces dernières observations feront l'objet d'un mémoire spécial.

L'hémoglobine est calculée à partir de la quantité de Fe sanguin,

(1) WEESE. *Med. and Chir.*, III, Bayer, 1936, p. 412.
(2) L. LAUNOY. *Bull. Acad. méd.*, 1937, vol. CXVII, n° 24, 22 juin, pp. 743-749.
(3) L. LAUNOY et M. PRIEUR. *Bull. Soc. Path. exot.*, décembre 1937.

dosé par la méthode dont nous avons donné antérieurement les détails (*Bull. Soc. Path. exot.*, 13 janv. 1937, XXX, p. 57). L'hémoglobine était déterminée en nous servant du coefficient de Barcroft (1) d'après lequel 1 g. de fer représente 280 g. d'hémoglobine.

Nous indiquons ci-dessous (tableau I) quelques résultats concernant la teneur en fer et en hémoglobine pour 100 cm³ de sang, et la moyenne par millimètre cube de sang, du nombre d'hématies et de réticulocytes, chez 16 animaux neufs et qui ne seront plus employés ultérieurement.

Les chiffres extrêmes d'hémoglobine chez ces 16 animaux sont de 10,9 à 13,7 pour 100 cm³ de sang. Ajoutons que chez le lapin l'hémoglobine est sujette à des oscillations quotidiennes de 2 à 8 o/o, comme nous l'avons observé chez des animaux normaux, suivis au Sahli.

Tableau I

Expériences	Pour 100 cm³ de sang	
	Fe en grammes	Hb en grammes
1 lapin.	0,039	10.9
4 lapins	0,040 ou 0,0405	11,2 à 11,3
4 lapins	0,041 ou 0,042	11,4 à 11,7
4 lapins	0,0435 ou 0,044	12,1 à 12,3
1 lapin	0,045	12,6
1 lapin.	0,048	13,4
1 lapin.	0,049	13,7

La numération des hématies et celle des réticulocytes par millimètre cube, effectuées sur 16 animaux normaux, nous a permis de noter les chiffres extrêmes suivants : *a*) le nombre des hématies par millimètre cube de sang a été compris entre 4.900.000 et 7.100.000 ; *b*) le nombre des réticulocytes, a varié de 61.000 à 150.000 pour le même volume de sang.

3° Modalités expérimentales

Les animaux étant au préalable choisis, isolés, surveillés, subissent avant toute injection médicamenteuse, une saignée de 2 g. 5 à 3 g. de sang, prélevé par ponction cardiaque aseptique. C'est sur cet échantillon que sera dosé le fer.

(1) Voir à ce sujet, Barcroft. *The respiratory function of the blood*, 1928, vol. II, chap. VI et D. Burns. *An introduction to biophysics*, 1929, p. 325.

Quelques instants après, le composé stibié est injecté dans la veine marginale de l'oreille.

Une seconde et dernière saignée cardiaque, faite de la même manière que la première est effectuée, après un temps variable, avec l'animal considéré.

Chaque animal traité est pourvu de son témoin, sur lequel on pratique en même temps une ponction cardiaque pour le dosage du fer et celui de l'hémoglobine (voir tableau IV).

4° Action de l'antimoine thiomalate de lithium (trivalent)

Toxicité. — Le seuil toxique de ce produit pour le lapin est, *en antimoine*, situé dans les environs de 5 mg. par kilogramme pour l'injection par voie veineuse.

Dose injectée. — La dose injectée, une ou plusieurs fois, est égale à 3 mg. par kilogramme. C'est donc une dose égale à la moitié de la dose (0 g. 006) qui, injectée par kilogramme et par voie veineuse tue l'animal en quelques heures, que nous avons utilisée comme dose thérapeutique. Trois animaux ont été employés. Le n° 1 a reçu une seule injection et son sang a été observé 24 heures après celle-ci. Le n° 2 a reçu 3 injections, chacune de celles-ci étant faite 7 jours après la précédente. Le sang est observé une semaine après la dernière injection. Le n° 3 a reçu 4 injections et le sang est observé 7 jours après le dernier traitement.

Tableau II

Identité des animaux	Intervalle séparant la ponction initiale de la ponction finale	Fer et hémoglobine (en g./100 cm³ sang)			
		Quantité initiale		Quantité finale	
		Fe	Hb.	Fe	Hb
n° 1	24 heures	0,045	12,6	0,045	12,6
n° 2	4 semaines	0,0435	12,1	0,041	11,4
n° 3	5 semaines	0,049	13,7	0,043	12,0

CONCLUSIONS. — L'administration d'une dose unique d'antimoine thiomalate de lithium a été sans action ; celle de 4 injections a déterminé une baisse de 5 o/o du taux primitif de l'hémoglobine et celle de 5 injections a déterminé une baisse de 12 o/o.

5° ACTION DU PARA-AMINOPHÉNYLSTIBINATE DE MÉTHYLGLUCAMINE

Toxicité. — Le seuil toxique de ce produit pour le lapin, injecté par la veine, en solution aqueuse contenant *4 o/o d'antimoine*, est atteint avec environ *o g. 25 d'antimoine par kilogramme.* Ce composé renferme 26,5 o/o de Sb il permet donc d'injecter des doses considérables de ce métalloïde. La dose supérieure à o g. 25 d'antimoine par kilogramme, n'est d'ailleurs pas forcément mortelle ; nous avons, en effet, observé la survie, sans aucune séquelle d'intoxication, d'animaux qui avaient reçu o g. 35 d'antimoine par kilogramme en une seule injection.

L'action sur le sang a été étudiée de la même manière que celle employée pour l'étude de l'antimoine thiomalate de lithium. Dans cette expérience, 5 animaux ont été utilisés. Le n° 4 a reçu une injection de o g. 15 d'antimoine par kilogramme, soit environ la moitié de la dose mortelle et son sang a été observé 24 heures après. Le n° 5 a reçu la même dose et son sang a été observé 8 jours après l'injection. Le n° 6 a reçu 2 injections de o g. 15 de Sb à 8 jours d'intervalle et le sang a été observé à la fin de la troisième semaine. Le n° 7 a reçu 3 injections analogues et le sang a été observé à la fin de la quatrième semaine. Le n° 8 a reçu 4 injections semblables, chacune de o g. 15 de Sb o/oo, et le sang a été observé à la fin de la cinquième semaine.

Les résultats sont condensés dans le tableau III.

TABLEAU III

Identité des animaux	Intervalle séparant la ponction initiale de la ponction finale	Fer et hémoglobine (en g./100 cm³ sang)			
		Quantité initiale		Quantité finale	
		Fe	Hb	Fe	Hb
n° 4	24 heures	0,048	13,4	0,043	12,0
n° 5	1 semaine	0,040	11,2	0,040	11,2
n° 6	3 »	0,042	11,7	0,040	11,2
n° 7	4 »	0,040	11,2	0,036	10,0
n° 8	5 »	0,039	10,9	0,039	10,9

Donc l'administration réitérée d'antimoine, *sous forme de p.amino phénylstibinate de méthylglucamine* a, comme dans le cas précédent, déterminé en certains cas (n° 4, n° 6, n° 7) une baisse de 4 à 10 o/o du taux normal de l'hémoglobine chez le

lapin. Cette baisse fut inconstante et sans rapport direct avec le nombre des injections médicamenteuses, puisque le lapin n° 8 qui a reçu 4 injections, ne présente pas de variation du taux primitif de son hémoglobine.

Conclusions du chapitre II

Nous pouvons conclure que l'administration répétée, jusqu'à quatre fois, d'une dose égale à la moitié de la dose léthale, des composés étudiés, peut déterminer une diminution de 5 à 10 o/o du taux de l'hémoglobine du sang. Cette variation reste d'ailleurs dans les limites des variations spontanées. En admettant qu'elle soit le fait du produit injecté, elle se montre irrégulière et variable avec le sujet. Chez certains animaux, elle n'apparaît pas ; chez d'autres, quand elle existe, elle est rapidement réversible. Elle est insuffisante pour altérer la capacité respiratoire du sang, comme on le voit dans le tableau IV, concernant les lapins des tableaux II et III.

Tableau IV

Identité des lapins	Capacité respiratoire de 100 cm³ de sang	
	Avant l'intoxication	Après l'intoxication
1	18	18
2	17,4	16,4
3	19,6	17,2
4	19,2	17,2
5	16	16
6	16,8	16
7	16	14,4
8	15,6	15,6

Nous ajouterons qu'il n'est pas interdit de penser que le traumatisme cardiaque déterminé par la ponction sanguine peut contribuer, pour sa part, au développement des faibles altérations sanguines signalées ci-dessus. Si nous avons cependant préféré la ponction du cœur à la ponction veineuse, beaucoup moins choquante et sans suite, c'est que nous avons voulu opérer sur du sang artériel et nous mettre à l'abri des modifications vaso-motrices.

D'ailleurs, les recherches dont les résultats sont présentés dans le chapitre suivant montrent bien que le Sb possède une action, faible d'ailleurs mais certaine, sur les organes de l'hématopoïèse.

III. — Expériences relatives aux numérations d'hématies et de réticulocytes.

Dans ce chapitre sont exposées nos recherches quantitatives et qualitatives effectuées sur les hématies et les réticulocytes. Les animaux employés pour ces expériences étaient, bien entendu, différents de ceux qui nous ont servi dans les recherches précédentes. Ils n'ont donc pas subi le traumatisme cardiaque. Seules des prises de sang à la veine marginale de l'oreille, ont été effectuées assez fréquemment. La quantité de sang à chacune de ces prises était au minimum possible.

1° Action d'injections répétées d'antimoine thiomalate de lithium

Lapin I. — *Cet animal a reçu cinq fois, en 5 semaines et par kilogramme, o g. 0025 d'antimoine.*
Aucune réaction globulaire à la suite des deux premières injections. 24 heures après la troisième, diminution (600.000 par millimètre cube) du nombre des globules. Cette hypoglobulie est temporaire. Le lendemain de la cinquième injection, le taux des globules rouges est normal. Rares hématies nucléées et sommet de réticulocytose (395.000), au moment du taux minimum en hématies.

Lapin II. — *A reçu quatre fois, à une semaine d'intervalle, 3 mg. d'antimoine par kilogramme.*
Dans tout le cours de l'expérience, aucune période de déglobulisation. Après la seconde injection, réticulocytose passagère moyenne (217.000). On observe *une* hématie nucléée.

Lapin III. — *Reçoit quatre fois de suite, à une semaine d'intervalle, 3 mg. d'antimoine par kilogramme.*
Aucune action jusqu'à la troisième injection. Après celle-ci, baisse importante du nombre des hématies (chute de 6.400.000 à 2.950.000 environ par millimètre cube). Observation d'hématies nucléées (jusqu'à 400 par millimètre cube), sous forme de microblastes. La réponse réticulocytaire (300.000 par millimètre cube) n'est sensible qu'après la quatrième injection. A partir de ce moment, le nombre des hématies se rétablit et celui des réticulocytes devient normal (13 jours après la dernière injection, le nombre des hématies est de 4.800.000 par centimètre cube).

Lapin IV. — *Reçoit pendant 24 jours, tous les 6 jours, 3 mg. d'antimoine par kilogramme.*
Dans l'ensemble, les numérations d'hématies n'ont pas fourni de chiffres anormalement abaissés. 4 jours après la dernière injection on compte 6.340.000 hématies par millimètre cube, le point de départ était de 7.100.000. Cette légère chute numérique est soulignée par une période de réticulocytose nette.

En résumé nous voyons que dans les traitements répétés par l'antimoine thiomalate de lithium, on peut observer une légère baisse numérique des globules rouges; celle-ci est irrégulière et très individuelle, elle peut survenir après la troisième injection; en général, elle se répare rapidement, comme l'indiquent les poussées de réticulocytes. Nous croyons que le nombre des hématies n'a pas de signification anémique, la valeur globulaire étant toujours inchangée, voire augmentée. Cependant la présence d'hématies nucléées dans un cas (lapin III), indique bien une réaction médullaire.

2° Action du *p*.aminophénylstibinate de méthylglucamine

Lapin V. — *Reçoit tous les 7 jours, pendant 4 semaines, une injection de 0 g. 02 de Sb par kilogramme et par voie veineuse.*

Aucune déglobulisation à aucun moment. Les réticulocytes un peu irréguliers. Ils augmentent à trois reprises jusqu'à 215.000 par millimètre cube. L'hémoglobine examinée au Sahli a fourni une courbe sans incident à tendance ascendante.

Lapin VI. — *Reçoit quatre injections du même produit à raison de 0 g. 06 de Sb par kilogramme à une semaine d'intervalle.*

Après la troisième injection, baisse des hématies (passent de 6.200.000 à 4.300.000). Pas d'hématies nucléées. Forte réticulocytose (282.000). La baisse des hématies est fugace, elle est réparée en 8 jours et ne se renouvelle pas, malgré une quatrième injection médicamenteuse.

Lapin VII. — *Reçoit tous les 6 jours, pendant 24 jours, 0 g. 15 d'antimoine par kilogramme.*

A chaque injection, on constate une baisse du nombre des hématies, qui s'atténue pendant les jours qui précèdent l'injection suivante. Celle-ci fait réapparaître une baisse qui se répare avant l'injection ultérieure. Toutefois, la réparation devient de plus en plus lente. La déglobulisation extrême n'a pas été supérieure à 2.000 000 par millimètre cube. Au début du traitement, le nombre des hématies était égal à 6 200 000 par millimètre cube, 10 jours après la dernière injection, leur nombre est de 4.940.000.

Conclusion du chapitre III

Ces recherches montrent que les composés antimoniés peuvent, à doses répétées, produire une légère hypoglobulie parfois accompagnée de baisse modérée du taux d'hémoglobine. Cependant la valeur globulaire n'est pas modifiée sensiblement.

On assiste toujours à des poussées réticulocytaires diversement situées dans le temps, mais qui sont l'indice d'une bonne régénération globulaire. Les valeurs numériques ayant trait aux globules rouges se trouvent habituellement normalisées peu de temps après la fin de l'injection stibiée.

RAPPORTS

ÉTUDE DE LA THÉRAPEUTIQUE ET DE LA PROPHYLAXIE DU PALUDISME PAR LES MÉDICAMENTS SYNTHÉTIQUES COMPARÉS A LA QUININE

Rapport général de la Commission du Paludisme de la Société des Nations.

Par E. SERGENT, BALFOUR, G. PITTALUGA et J. SINTON

On se rappellera que la Commission du Paludisme de la Société des Nations avait publié, en 1933, son 3e Rapport général intitulé « La thérapeutique du paludisme ». Ce rapport se fondait surtout sur les connaissances acquises grâce à l'étude du paludisme expérimental.

Deux ans plus tard, la Commission faisait effectuer des expériences de traitement et de prophylaxie du paludisme en utilisant à la fois les médicaments synthétiques et la quinine, de façon à comparer leur efficacité. Le plan de ces expériences avait été très soigneusement déterminé à l'avance. Il comportait l'emploi des mêmes médicaments, le même dosage et la même technique. Ces expériences ont porté sur 12.288 sujets; elles eurent lieu en Algérie, en Italie, dans les États Malais fédérés, en Roumanie et en U. R. S. S., sous la direction du professeur SERGENT, du professeur BASTIANELLI, du docteur NEAVE KINGBURY, du professeur CIUCA et du professeur SERGUIEFF.

Se fondant sur les renseignements de ces expériences, non sans cependant tenir compte de tout ce qui a été publié sur la question du traitement du paludisme, la Commission vient d'arrêter le texte de son 4e **Rapport général**. Il est l'œuvre d'un Comité de rédaction composé du professeur SERGENT, Président, du docteur BALFOUR, du professeur PITTALUGA, et du Colonel SINTON. Il représente l'avis unanime de la Commission. Il est intitulé « Le traitement du paludisme » et il paraîtra incessamment dans le *Bulletin de l'Organisation d'Hygiène*. Les annexes comporteront : la relation des expériences, une critique bibliographique et le texte des observations formulées par divers Membres de la Commission du paludisme.

Nous sommes heureux de pouvoir reproduire ci-après les conclusions du rapport.

I. — ACTION DE LA QUININE ET DES PRODUITS SYNTHÉTIQUES SUR LES DIFFÉRENTES MANIFESTATIONS DE L'INFECTION PALUDÉENNE

a) *Quinine.*

1° Action sur les trophozoïtes dans la primo-infection. Une dose minima journalière de 0 g. 50 de chlorhydrate de quinine suffit quelquefois pour faire disparaître temporairement les trophozoïtes de *P. vivax*; mais une dose moyenne journalière de 1 g. pendant 5 à 7 jours

est souvent nécessaire pour que les trophozoïtes disparaissent au 3e jour, en moyenne, et ne réapparaissent dans le sang périphérique qu'après une période de latence plus ou moins longue, au cours d'une première rechute. La quarte (*P malariæ*) donne lieu, généralement, aux mêmes constatations. Pour le *P. falciparum*, la dose moyenne journalière d'efficacité pour obtenir des résultats analogues doit être fixée à 1 g. 30 environ. Dans certains pays, il est même nécessaire d'employer 2 g , pour exercer une action rapide sur l'accès clinique et sur les parasites. Avec la dose courante de 1 g., les trophozoïtes disparaissent généralement un jour plus tard, en moyenne, que dans le cas de *P. vivax*; quelquefois ils résistent encore plus longtemps.

2° Action sur les gamétocytes de *P. vivax* et de *P. malariæ*. La quinine, aux doses indiquées, exerce son activité parasiticide sur les jeunes formes de *P. vivax* et de *P. malariæ* susceptibles de produire des gamétocytes et aussi sur les gamétocytes complètement développés. Sur les gamétocytes de *P. falciparum* complètement développés, la quinine n'exerce qu'une action très faible, mais elle enraye aussi la formation des « prégamétocytes » de cette espèce; par là, on peut la considérer comme directement schizonticide et indirectement gaméticide pour *P. falciparum*.

3° Sur les symptômes cliniques aigus de la primo-infection, la quinine, aux doses indiquées, a une action manifeste, à partir du 3e jour (2e accès de fièvre) dans la tierce bénigne; elle a une action moins sûre ou moins rapide, selon les souches de *P. falciparum*, sur les accès de tierce maligne, qui résistent souvent jusqu'à la 5e dose (3e ou 4e accès).

4° Sur la fréquence des rechutes en général, la quinine a une action évidente mais conditionnée par les facteurs individuels et par les souches de parasites. Un traitement des primo infections à *P. vivax* et *P. malariæ* par les doses usuelles indiquées de quinine (1 g. par jour) donne des rechutes dans une proportion d'individus qui peut atteindre 50 o/o.

5° L'action de la quinine sur la splénomégalie, quand le traitement est appliqué convenablement à chaque accès, se montre d'une réelle efficacité, en milieu endémique, surtout parmi les enfants. Elle est cependant transitoire si la collectivité envisagée présente beaucoup de rechutes ou est exposée à des réinfections fréquentes.

6° Le traitement par la quinine aux doses usuelles indiquées n'a aucun retentissement sur l'état général du malade et n'exerce, en général, aucune action dépressive ou toxique, si on en limite la durée aux jours nécessaires. Dans ces conditions, il n'y a aucune raison sérieuse pour penser que ce traitement puisse entraver les processus d'immunisation. Des effets nuisibles peuvent se produire dans les cas traités inutilement pendant trop longtemps.

b) *Atébrine.*

1° Action sur les trophozoïtes. L'atébrine, aux doses de 0 g. 30 par jour (pour les adultes), exerce sur les trophozoïtes de *P. vivax* une action un peu plus rapide que la quinine à la dose ordinaire de 1 g. Les trophozoïtes disparaissent, en moyenne, après la troisième dose, parfois même après la deuxième. Cette action parasiticide de l'atébrine semble se prolonger plus longtemps, en ce sens que la phase de latence de la maladie (absence de symptômes cliniques) s'obtient plus sûrement et

dure un peu plus longtemps, après la fin du traitement, avec l'atébrine qu'avec la quinine. Pour les trophozoïtes de *P. malariæ*, on peut affirmer que l'action de l'atébrine est du même type. Sur les trophozoïtes de *P. falciparum*, l'atébrine devance également la quinine dans quelques cas; mais les différences de souches du parasite empêchent d'établir des conclusions uniformes. Les trophozoïtes de *falciparum* disparaissent du sang périphérique après la quatrième dose d'atébrine dans la proportion de 90 o/o des cas.

2° L'action de l'atébrine sur les gamétocytes est du même type que celle de la quinine. Elle n'a aucune prise, au point de vue de la stérilisation, sur les gamétocytes du *P. falciparum* ; mais l'action sur la présence dans le sang des gamétocytes est peut-être plus marquée que celle de la quinine, en particulier pour ce qui concerne les gamétocytes de *P. vivax* et *P. malariæ*.

3° L'action sur les symptômes cliniques de l'accès aigu est très efficace, qu'il s'agisse de tierce bénigne ou de tierce maligne. Dans quelques contrées d'endémie, où il y a peut-être des souches particulières de *P. falciparum*, l'action thérapeutique de l'atébrine sur la tierce maligne est même plus énergique que sur la tierce bénigne. Dans d'autres cas, il semble que ce soit l'inverse. C'est la raison pour laquelle plusieurs praticiens et paludologues des pays tropicaux, préfèrent employer la quinine pendant les tout premiers jours de l'attaque aiguë, et continuer ensuite le traitement par l'atébrine. La fièvre tombe, dans la tierce bénigne, le plus souvent après les trois premières doses thérapeutiques d'atébrine, c'est-à-dire au deuxième accès, et, dans la tierce maligne, presque toujours au troisième accès.

4° L'action de l'atébrine sur les rechutes est un peu plus efficace que celle de la quinine, surtout en ce qui concerne la tierce bénigne et certaines souches de tierce maligne.

5° L'indice splénique dans les collectivités traitées par l'atébrine paraît diminuer un peu plus lentement que dans les collectivités traitées par la quinine, mais l'action du médicament se fait sentir plus longuement pendant la période d'observation qui suit la fin du traitement; la diminution du pourcentage des grosses rates persiste pendant plus longtemps, et le rétablissement de l'indice splénique aux chiffres élevés antérieurs survient un peu plus tard.

6° L'action de l'atébrine sur l'état général des malades paraît conditionnée par des facteurs qui, après le traitement par l'atébrine, ne sont pas encore complètement connus, c'est-à-dire par l'action du médicament sur les activités de défense organique en général et sur les processus d'immunisation. La coloration jaune de la peau produite par l'atébrine représente un inconvénient, surtout pendant les traitements prophylactiques prolongés.

c) *Plasmoquine.*

1° Action sur les trophozoïtes. La plasmoquine n'exerce qu'une action presque nulle sur les trophozoïtes de *P. falciparum*. Elle exerce une certaine action sur les trophozoïtes de *P. vivax*, et surtout sur ceux de *P. malariæ*. Avec des petites doses non toxiques de plasmoquine associées aux doses ordinaires de quinine ou d'atébrine, on obtient quelquefois sur les trophozoïtes de *P. vivax* et même de *P. falciparum* des résultats meilleurs.

2° La plasmoquine agit sur les gamétocytes des trois espèces, et en particulier sur ceux de *P. falciparum*, sur lesquels n'ont presque aucune action ni la quinine ni l'atébrine. A la dose minima de 0 g. 02, la plasmoquine stérilise les gamétocytes de *P. falciparum*, et en diminue en même temps le nombre.

3° Il n'y a pas d'avantage à employer la plasmoquine seule pour le traitement des symptômes cliniques de l'accès aigu, dans aucune des formes de l'infection palustre.

4° La plasmoquine a une action certaine sur la fréquence des rechutes, soit de tierce bénigne, soit de quarte. Employée en association avec la quinine ou l'atébrine, ou administrée après ces deux médicaments, c'est-à-dire la quinine ou l'atébrine, elle exerce une action marquée sur la prévention des rechutes soit de la tierce bénigne (sauf peut-être pour quelques souches), soit de la quarte, et elle semble aussi diminuer la fréquence des rechutes de tierce maligne.

5° Nous ne possédons pas de données suffisantes permettant d'établir quelle est l'action de la plasmoquine employée seule soit pour la thérapeutique, soit pour la prophylaxie, sur l'état des rates dans les collectivités impaludées, parce qu'elle est presque toujours administrée avec les autres médicaments.

6° Les petites doses de plasmoquine (0 g. 02 par exemple) qu'on emploie maintenant semblent n'exercer aucune action dépressive grave sur l'état général du malade. Il faut tenir compte de l'influence possible de l'usage prolongé de la plasmoquine sur la néo-formation de l'hémoglobine.

d) *Association quinine-atébrine, quinine-plasmoquine, atébrine-plasmoquine.*

1° Les quelques observations expérimentales qui ont été publiées portent à croire qu'il n'y a aucun avantage, à aucun point de vue, à employer en même temps, pour le traitement, la quinine et l'atébrine (1). Il y a lieu de préciser, par des recherches cliniques ultérieures, quels sont les effets de ces deux médicaments administrés l'un après l'autre (en général, quinine avant, atébrine après) pour le traitement de l'accès aigu de certaines infections en particulier de *P. falciparum*.

2° L'association quinine-plasmoquine produit des symptômes toxiques moins fréquents et moins intenses que l'association atébrine-plasmoquine. L'association proprement dite (c'est-à-dire l'emploi en même temps) de la quinine et de la plasmoquine, jusqu'à 0 g. 02 ou même 0 g. 03 de plasmoquine par jour pour des traitements courts, n'entraîne donc pas de contre-indications particulières. Certains auteurs conseillent d'administrer, néanmoins, quand il est possible, les deux médicaments l'un après l'autre. Pour le traitement de groupes d'adultes surveillés (soldats, travailleurs), il n'y a pas, cependant, d'inconvénients sérieux à craindre de l'emploi simultané de la quinine et de la plasmoquine, qui, d'autre part, abrège la durée du traitement.

L'association quinine + plasmoquine représente, pour la tierce bénigne et pour la quarte, une des méthodes les plus efficaces de traitement du paludisme. Le traitement par des doses moyennes (1 g. à 1 g. 30) de

(1) RODHAIN nous a communiqué des observations favorables à cet emploi.

quinine + plasmoquine (même seulement 0 g. 02 à 0 g. 03 deux fois par semaine) réduit considérablement, et peut-être plus que n'importe quelle autre méthode, le nombre des rechutes de la tierce bénigne (sauf, comme nous l'avons indiqué, pour certaines souches) et aussi, dans certains cas, de la tierce maligne.

3° L'association proprement dite de l'atébrine et de la plasmoquine paraît en accentuer la toxicité respective. Elle n'est donc pas à conseiller, quoiqu'elle ait été employée, paraît-il, sans inconvénient, dans certaines collectivités d'hommes adultes. Elle ne doit pas être adoptée, en tout cas, sans une surveillance médicale. L'administration de la plasmoquine, après celle de l'atébrine, à des doses convenables (0 g. 30 d'atébrine par jour pendant 5 ou 7 jours, suivis de 0 g. 02 de plasmoquine par jour, pendant 5 jours) n'exerce pas d'influence sensible ni sur le taux des trophozoïtes dans le sang, ni sur les manifestations cliniques ; mais cette méthode a, comme le traitement quinine + plasmoquine, l'avantage de diminuer de nombre et de stériliser les gamétocytes, en particulier de la tierce maligne (*P. falciparum*). De plus, au point de vue clinique, elle réduit dans des proportions appréciables le nombre des rechutes, soit de la tierce maligne, soit surtout de la tierce bénigne et de la quarte.

II. — Indications pratiques pour le traitement et pour la prophylaxie

Sans prétendre donner des règles impératives et tout en respectant d'une part, la liberté personnelle du médecin qui doit garder la responsabilité de son intervention thérapeutique, et d'autre part, l'initiative des paludologues qui doivent juger sur le terrain des circonstances diverses de l'épidémiologie locale, la Commission croit être en mesure de donner quelques indications. Il y a lieu d'abord de tenir compte des faits suivants, qui ont fait l'objet de certaines réserves exposées dans les pages antérieures, non seulement pour le traitement individuel des malades, mais en général pour l'application de tout procédé thérapeutique :

1° La diversité des réactions des différentes souches d'une même espèce de parasites, et des malades, aux médicaments ; 2° les indications particulières de la voie parentérale pour l'administration des médicaments ; 3° les inconvénients des produits synthétiques (coloration jaune de la peau par l'atébrine, toxicité de la plasmoquine).

a) *Traitement individuel des malades.*

Il est à souhaiter que le médecin soit toujours en mesure d'établir par l'examen microscopique du sang le diagnostic du paludisme et l'espèce de parasite en cause.

Dans le cas courant des infections à *P. vivax* (tierce bénigne), il est presque indifférent d'employer la quinine ou l'atébrine pour le traitement de l'accès aigu. La plasmoquine, associée à la quinine ou à l'atébrine, ou employée à la suite d'un de ces médicaments, ne produit pas d'effets utiles appréciables sur les accès, mais elle semble diminuer la fréquence des rechutes ultérieures.

Quand il s'agit d'infections à *P. falciparum*, il est utile d'associer la plasmoquine à la quinine ou d'administrer la plasmoquine après l'atébrine, en vue de l'action sur les gamétocytes et sur les rechutes.

b) *Traitements collectifs.*

L'atébrine employée pour des traitements collectifs à la dose de 0 g 30 par jour (pour les adultes) pendant 5 à 7 jours, agit comme la quinine à des doses variant de 1 g. à 1 g. 30 par jour pendant 5 à 7 jours ou plus. Il n'y a aucune raison, en dehors de la question financière, de préférer l'une à l'autre la quinine ou l'atébrine. La conduite du traitement collectif dépend de l'intensité de l'endémie, caractérisée elle-même par un ensemble de facteurs : fréquence des infections malignes (*P. falciparum*), virulence des souches, sensibilité des souches aux différents médicaments, réceptivité des divers groupes de populations, etc.

Il est utile qu'un traitement collectif par la quinine ou par l'atébrine soit accompagné ou suivi d'un traitement par la plasmoquine, afin de diminuer le nombre des gamétocytes et les risques de rechutes.

Le choix du médicament de base pour un traitement collectif doit être laissé à la décision des administrations publiques ou des centres de malariologie qui entreprennent ou qui dirigent ce traitement, compte tenu de considérations locales et économiques, ainsi que des préférences des médecins et de la population. Il y a lieu de rappeler, cependant, que ce médicament, ainsi que les doses et la durée de son administration thérapeutique, doivent répondre, dans la limite du possible, à l'objet véritable d'un traitement collectif (« mass treatment »). Ce but consiste : 1° à obtenir le plus grand nombre de guérisons radicales de cas de paludisme (traitement intensif des malades) ; 2° à réduire au minimum les probabilités de transmission du virus aux moustiques, soit par l'action directe sur les gamétocytes, soit par l'action indirecte sur les parasites en général et la diminution consécutive des porteurs de formes sexuées (traitement gaméticide). Il convient donc de ne pas compter seulement sur la plasmoquine pour ce deuxième objet. Le choix du médicament de base et les modes de son administration à la collectivité, en association immédiate ou avant l'emploi de la plasmoquine, obéissent aussi à ces observations.

Cependant il y a de grandes régions paludéennes, tout spécialement dans les tropiques, où il est impossible d'appliquer des traitements collectifs de ce genre, pour diverses raisons, très souvent d'ordre financier. Dans ces conditions, il faut prévoir et organiser un traitement efficace et immédiat des manifestations cliniques afin de restreindre la morbidité, la mortalité et l'incapacité physique des individus atteints. Un traitement de ce genre doit très souvent être confié à des profanes et une surveillance médicale est difficile, voire impossible. Dans ces circonstances, les alcaloïdes du quinquina semblent être les médicaments indiqués.

c) *Prophylaxie médicamenteuse collective.*

La prophylaxie médicamenteuse collective vise deux résultats : 1° la protection de la population soumise au traitement prophylactique contre les manifestations cliniques du paludisme endémique, pour conserver à la collectivité — même dans les contrées où elle est exposée à des réinfections répétées — sa capacité de travail et un état de santé relatif, sans entraver sa prémunition ; 2° la diminution éventuelle des sources d'infection des moustiques de la localité.

Nulle méthode prophylactique, si elle n'est appliquée à des collectivités disciplinées sous une surveillance sévère, n'est encore en mesure d'atteindre ces deux buts. Il y a lieu d'insister tout particulièrement sur l'utilité — et la difficulté en même temps — de favoriser les processus d'immunisation de la population, qui dépendent justement d'un degré de tolérance vis-à-vis de l'infection et des réinfections répétées, sans courir cependant les risques qui accompagnent la présence et la persistance de ces infections latentes dans la collectivité.

L'expérience a montré, que des résultats très satisfaisants peuvent être atteints par l'emploi de doses journalières de quinine (o g. 40 pendant toute la durée de la saison de transmission du paludisme et même quelques semaines après); ainsi que par des doses bihebdomadaires d'atébrine (de o g. 20-o g. 40 par semaine) dans certaines conditions. Sur cette dernière méthode (atébrine bihebdomadaire), qui a donné des résultats encourageants, il est à souhaiter que de nouveaux essais soient poursuivis. La dose de o g. 05 d'atébrine journalière préconisée pour la prophylaxie s'est montrée insuffisante. L'innocuité de la quinine en permet l'administration par des agents subalternes, sans surveillance médicale constante. Cette surveillance est nécessaire pour l'atébrine.

La plasmoquine ne doit pas être distribuée pour des traitements prophylactiques sans l'intervention directe du médecin. Son emploi, en prophylaxie collective, ne serait justifié que pour la protection d'une population disciplinée, susceptible d'une assistance médicale constante, en particulier dans le but de diminuer, à longue échéance, le nombre des porteurs de gamétocytes et d'enrayer la transmission de l'infection aux anophèles. Certes, la plasmoquine est, par excellence, gaméticide, surtout à l'égard de *P. falciparum*. Mais la quinine et l'atébrine exercent également dans ce cas une action gaméticide surtout indirecte, en détruisant les formes sexuées en voie de développement.

L'efficacité réelle, sur le terrain, de telles méthodes dépend d'ailleurs en grande partie d'un facteur épidémiologique extrêmement important : les enfants.

La proportion des enfants porteurs de gamétocytes est beaucoup plus élevée que celle des adultes dans les mêmes circonstances de lieu (village, maison, famille), d'endémie et d'anophélisme. D'autre part, les enfants sont plus difficiles à soumettre à des traitements réguliers et finalement, comme nous l'avons indiqué, les doses et les formes d'administration de l'atébrine et de la plasmoquine aux enfants ne peuvent pas encore être considérées comme des questions absolument résolues.

d) *Eradication médicamenteuse.*

L'expérience a montré jusqu'à présent que l'éradication du paludisme d'une localité par les seuls traitements curatifs et prophylactiques, avec les médicaments dont nous disposons actuellement, est pratiquement irréalisable. D'une part, il est impossible d'atteindre en temps voulu tous les habitants d'une région ou même d'un village restreint. D'autre part, le traitement curatif et prophylactique peut diminuer beaucoup la morbidité paludéenne, mais il n'arrive pas à supprimer les parasites de tous les porteurs.

*
* *

La Commission n'envisage pas dans ce rapport la question du prix de revient des campagnes de traitement et de prophylaxie, qui dépend du coût des médicaments et des frais de personnel. Elle souligne en tout cas la grande importance de ce problème — qui fera probablement l'objet d'une étude détaillée, de la part de la Commission du paludisme, dans le proche avenir — lorsqu'il s'agit de choisir les médicaments pour le traitement curatif ou prophylactique des collectivités.

Parmi ces médicaments, la quinine occupe encore la première place dans la pratique courante, en raison de son efficacité clinique et de sa toxicité presque nulle, ainsi que de la connaissance très répandue de son emploi et de sa posologie. En ce qui concerne les produits synthétiques, dont le premier emploi thérapeutique date de 10 ans seulement, la Commission espère avoir rempli la tâche qui lui a été confiée en établissant, dans ce quatrième rapport, l'état actuel de nos connaissances sur les possibilités d'utilisation de l'atébrine et de la plasmoquine dans le traitement et la prophylaxie du paludisme. Dans certaines circonstances, ainsi qu'il est dit plus haut, ces médicaments, qui représentent un progrès important de la science, ont une valeur particulière.

RECTIFICATION

Communication L. Pigoury. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXX, 10 novembre 1937, page 771, 17e ligne. Au lieu de : « *Anaplasma marginale* », lire « *Anaplasma ovis* ».

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD.

TRENTE ET UNIÈME ANNÉE 1938 N° 2.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 9 FÉVRIER 1938

PRÉSIDENCE DE M. E. ROUBAUD, PRÉSIDENT.

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

M. A. GAUDUCHEAU présente à la Société son ouvrage intitulé : *Recherches sur une amibe, suivies de quelques observations sur la phagocytose et l'immunité* (VIGOT, éditeur à Paris) où il a étudié notamment la digestion partielle des bactéries par les amibes et le rôle de certains microbes associés dans la stimulation des phagocytes amibiens et dans la production non spécifique de l'immunité.

COMMUNICATIONS

NOTE AU SUJET D'UN VIRUS DE « TYPHUS TROPICAL » ISOLÉ A SAIGON

Infection expérimentale du cobaye.

Par DELBOVE et NGUYEN-VAN-HUONG

Il existe, en Extrême-Orient, un certain nombre de fièvres typho-exanthématiques, généralement connues sous le nom de « typhus tropicaux », étroitement apparentées entre elles tant au point de vue sérologique, qu'au point de vue expérimental ; ce sont :

— Le typhus tropical — variété rurale ou scrub typhus — de Malaisie, dont Ch. Ragiot et l'un de nous (1) ont signalé l'existence en Cochinchine.

— La fièvre à acariens de Sumatra.

— Les fièvres exanthématiques observées dans le Sud-Annam par Souchard et ses collaborateurs (2).

Nous nous proposons d'étudier dans cette note la maladie expérimentale, provoquée chez le cobaye par un virus de typhus tropical isolé à Saïgon et conservé depuis près de 3 ans.

Le 18 décembre 1934, deux cobayes 955 A et 955 B ont été inoculés par voie péritonéale avec 2 cm³ 5 de sang d'un malade hospitalisé dans le service du docteur Ragiot, à l'hôpital Lalung Bonnaire de Cholon, pour fièvre exanthématique rappelant le scrub typhus de Malaisie : absence d'ulcère primaire, réaction de Weil-Felix positive avec la souche *Proteus* OXK.

Le cobaye 955 B, après 12 jours d'incubation, a présenté au cours du 13ᵉ jour une élévation thermique : 40°4 le matin, 40°9 le soir ; la température se maintenant au-dessus de 40° les 14ᵉ et 15ᵉ jours, l'animal a été sacrifié pour passage le 15ᵉ jour au soir (40°9).

Depuis lors le virus 955 a été régulièrement entretenu par passa-

(1) Ch. Ragiot et P. Delbove. Typhus endémiques et typhus tropical en Cochinchine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 13 mars 1935.

(2) Souchard, Marneffe, Lieou et E. Vielle. Un cas de fièvre fluviale du Japon, observé en Cochinchine. Etude clinique et expérimentale. *Archives des Instituts Pasteur d'Indochine*, avril 1932.

Souchard et Tournier. Un nouveau cas de typhus exanthématique type fièvre fluviale observé en Indochine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 14 avril 1937.

ges sur cobayes : soit 94 passages consécutifs, cerveau, péritoine, qui ont nécessité l'emploi de plus de 350 animaux.

Fièvre et amaigrissement constituent les deux symptômes apparents les plus caractéristiques de la maladie expérimentale.

Une période de 3 à 14 jours, chiffres extrêmes, plus souvent de 5 à 7 jours, précède l'apparition de la fièvre.

Durant cette période, la pesée quotidienne des animaux peut révéler chez certains d'entre eux (30 o/o environ) un *amaigrissement* déjà important.

La *fièvre*, constatée chez plus de 80 o/o des animaux d'expériences, s'installe progressivement et atteint son maximum en 3 à 5 jours, parfois plus brutalement en 1 ou 2 jours : 40°5 à 41° et même plus dans les infections très caractéristiques ; une température maximum, inférieure à 40°5, est moins souvent observée ; parfois elle ne dépasse pas 40°2.

La température se maintient ainsi élevée durant 4 à 5 jours, puis décroît lentement pour revenir à la normale.

Chez les animaux qui ne succombent pas précocement à l'infection expérimentale, la période fébrile, cyclique, est d'une durée moyenne de 6 à 12 jours.

L'*amaigrissement* se produit dans plus de 75 o/o des cas, chez les cobayes adultes de 500 à 600 g., que nous utilisons exclusivement. On l'observe déjà chez 30 o/o des animaux dès la période d'incubation, avant toute manifestation fébrile : il se chiffre alors par une perte de poids de 40 à 100 g. et plus. Entre le 10e et le 12e jour après l'inoculation, en pleine période fébrile, cet amaigrissement est plus important : de 75 à 140 g.; enfin, vers le 15e jour et au delà il devient massif : c'est ainsi que nous avons noté à plusieurs reprises des chutes de poids de 200 à 260 g. (près de la moitié du poids initial de l'animal), et très fréquemment de 150-180 g.

L'amaigrissement est surtout considérable chez les animaux qui succombent à l'infection expérimentale et dans les 3 à 4 jours qui précèdent la mort : la chute de poids, dans ce court laps de temps, peut excéder 100 g.

Nous tenons à préciser qu'aucun de ces animaux n'a été soumis, ni avant ni pendant les expériences, à un régime carencé quelconque ; tous suivent un régime normal, particulièrement riche en verdure. Par ailleurs nous n'observons pas, chez les cobayes inoculés aux mêmes époques soit de typhus murin, soit de typhus épidémique de Chine, de semblable amaigrissement.

Une perte totale de l'appétit et une hypotonie musculaire considérable accompagnent cet amaigrissement.

Jamais nous n'avons noté de réaction scrotale, ni de lésion cuta-

née; en particulier l'exanthème scrotal des cobayes infectés de typhus murin ne se retrouve jamais.

La *mort* survient dans plus de la moitié des cas : brutalement vers le 3e ou le 4e jour de la fièvre; précédée d'une chute thermique de quelques degrés, ou parfois d'une véritable hypothermie.

Plus tardivement, entre le 15e et le 25e jour après l'inoculation; la marche progressive de l'amaigrissement permet alors de prévoir l'issue fatale; ici encore on note parfois l'hypothermie terminale.

La guérison, éventualité rare, surtout chez les animaux ayant nettement réagi à l'inoculation, est lente ; le poids normal se rétablit tardivement.

10 o/o des cobayes n'ont pas réagi à l'inoculation du virus.

L'autopsie des animaux révèle une ascite plus ou moins abondante (jusqu'à plus de 60 cm^3 dans certains cas), accompagnée parfois d'un épanchement pleural.

L'épanchement péritonéal est constitué par un liquide fibrineux, visqueux, légèrement sanguinolent, tenant en suspension des fausses membranes qui recouvrent plus ou moins le foie et la rate. L'examen microscopique de ce liquide montre, outre des globules rouges et des lymphocytes, de grands mononucléaires dans lesquels on peut voir des formations analogues aux *Rickettsia*.

La quantité du liquide péritonéal ne va pas obligatoirement de pair avec la gravité des symptômes généraux : c'est ainsi qu'à une infection expérimentale des plus caractéristiques avec fièvre élevée et amaigrissement marqué, ne correspond souvent qu'une ascite minime ; par contre un épanchement très abondant de 60 cm^3 se retrouve aussi bien chez des animaux dont la réaction fébrile fut faible et de courte durée, et l'amaigrissement à peine marqué (l'abondance de l'ascite compense dans ce cas l'amaigrissement).

L'épanchement pleural, de 2 à 5 cm^3 en général, parfois de 10 à 15 cm^3, est moins fréquemment observé que l'ascite. Il présente les mêmes caractères macroscopiques et microscopiques.

Le liquide péritonéal et le liquide pleural se montrent particulièrement virulents.

La rate est assez souvent hypertrophiée, les poumons sont congestionnés.

Accessoirement, on peut noter une congestion des capsules surrénales et des ganglions lymphatiques de la région inguinale.

21 cobayes guéris d'une primo-infection nette par le virus 955 ont été réinoculés dans des délais de quelques jours à plus de 4 mois après la chute thermique, avec un virus de typhus exanthématique historique (souche Pékin) : aucun de ces animaux ne s'est montré immunisé.

Telle est l'infection expérimentale du cobaye provoquée par

notre virus de typhus tropical : maladie fébrile d'une extrême gravité, entraînant souvent la mort de l'animal et ne créant pas d'immunité vis-à-vis d'une réinfection par un virus de typhus historique.

Pour des raisons d'ordre clinique ou sérologique, les affections du groupe des typhus tropicaux d'Extrême-Orient ont été parfois identifiées à la fièvre tsutsugamushi japonaise ; l'expérimentation ne confirme pas entièrement cette manière de voir ; Kouwenaar et Wolff (1) à Sumatra ont très justement insisté sur ce fait que le tsutsugamushi expérimental du cobaye a une évolution asymptomatique, à l'inverse de ce qui se passe avec le typhus tropical.

Par contre, les fièvres exanthématiques du type fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses et tout particulièrement la fièvre de São-Paulo, comme l'a récemment signalé Souchard (2), provoquent chez les cobayes une maladie très voisine de celle que nous venons d'étudier : même allure de la courbe thermique, haut degré de mortalité (70 0/0), congestion hypertrophique de la rate chez l'animal autopsié. Si la présence de liquide d'ascite n'est qu'exceptionnellement signalée, nous relevons cependant dans le travail de L. Monteiro (3) l'observation de certains cas d'évolution atypique où la réaction fébrile est peu marquée et l'épanchement péritonéal abondant. Nous avons bien fait remarquer plus haut pareille coïncidence avec notre virus : abondance de l'épanchement qui ne va pas toujours de pair, il s'en faut, avec une courbe thermique des plus caractéristiques. A l'encontre des auteurs brésiliens, nous n'avons jamais constaté la réaction scrotale avec plaques hémorragiques de la peau, s'atténuant toutefois avec les passages, si fréquemment signalée dans l'expérimentation du virus de São-Paulo.

En résumé nous observons, tant en Indochine que dans les pays voisins, une affection exanthématique, un « scrub typhus » suivant l'expression des auteurs anglais, apparentée : d'une part, pour des raisons d'ordre clinique et sérologique à la fièvre tsutsugamushi japonaise, d'autre part, au point de vue expérimental aux fièvres exanthématiques dont la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses est le chef de file. Ces scrub typhus d'Extrême-Orient forment un intermédiaire entre ces deux grandes affections, montrant ainsi les liens qui les unissent.

Institut Pasteur de Saïgon.

(1) Kouwenaar et Wolff. Experimental Sumatran Mite Fever in Guinea Pigs. *Jl. Infect. Dis.*, 1934, nov.-déc., vol. LV, n° 3.

(2) Souchard et Tournier. *Loc. cit.*

(3) J. Lemos Monteiro. Etudes sur le typhus exanthématique de São-Paulo. *Memorias do Instituto Butantan*, 1931.

BLOCAGE ET INFECTIONS TYPHIQUES

Par M. NOURY

L'action des substances colorantes sur différents virus a été souvent étudiée. Des expériences nombreuses ont démontré le rôle important qu'elles peuvent avoir sur l'ensemble du système réticulo-endothélial, dont tous les éléments subissent l'imprégnation vitale. Mais si le système réticulo-endothélial a comme propriété essentielle d'accumuler dans le protoplasma des cellules un grand nombre de substances organiques ou inorganiques, il est cependant difficile d'obtenir un blocage complet du système, celui-ci dépendant, comme l'ont montré Bratiano et Lombart (1), non seulement de la quantité de colloïde inoculé mais aussi de l'état physiologique du système réticulo-endothélial au moment de l'inoculation de la substance colorante. Ce sont tous ces facteurs qui peuvent expliquer les résultats discordants qui ont été obtenus.

Jelin, Linetzkaja et Grossman (2) ont mis en évidence la part prédominante du système réticulo-endothélial dans le mécanisme de l'infection et de l'immunité dans le typhus du lapin et du cobaye. Le blocage et la splénectomie rendraient le lapin particulièrement réceptif au virus et le typhus, d'après eux, aurait une forme plus sévère chez les cobayes splénectomisés et bloqués que chez les cobayes normaux.

Lépine et Bilfinger (3) rapportent l'observation d'un singe inoculé avec du typhus murin et dont le système réticulo-endothélial a été bloqué. Des poux neufs se seraient infectés sur lui — contrairement à la normale — comme s'il s'agissait du virus du typhus historique.

Entretenant au laboratoire trois souches de typhus : le typhus historique (Nicolle), le typhus murin (T. M. C. IV) et le virus de la fièvre boutonneuse (B. O. III), nous avons voulu étudier chez les cobayes l'action du blocage sur le pouvoir infectant de ces trois virus. Nous avons employé le bleu trypan en solution à 1 0/0, donnant la préférence à cette solution colloïdale à grosses micelles.

L'ensemble de nos expériences a porté sur un grand nombre de cobayes, la mortalité au cours du blocage — ce qui est de règle — s'étant montrée assez forte. Les cobayes de passage ont servi de

(1) Bratiano et Lombart. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. CI, p. 332.
(2) Jelin, Linetzkaja et Grossmann. *Arch. Sch. Trop. Hyg.*, t. XXXVIII, p. 202, 1934.
(3) Lépine et Bilfinger. *C. R. Acad. Sc.*, t. CXCVIII, p. 1553, 1934.

témoins et nous ajouterons, dès maintenant, que le typhus murin et la boutonneuse déterminent régulièrement la vaginalite classique.

Dans un premier temps, nous avons injecté à trois séries de cobayes 0 cm³ 5 de bleu trypan dans le péritoine, trois fois de suite, à 2 jours d'intervalle et 2 jours après la dernière injection de colorant ; chacune de ces trois séries est ensuite inoculée avec un des trois virus typhiques.

Sur douze cobayes inoculés avec du typhus historique T. H., dix ont fait un typhus sévère, semblant de plus longue durée que normalement, les deux autres cobayes étant morts au cours du blocage.

Sur dix-huit cobayes inoculés avec du typhus murin T. M. C. IV, douze purent être suivis ; sur ce nombre, sept firent une courbe de typhus, dont cinq avec vaginalite. Les cinq autres ne présentèrent aucun signe de maladie. A l'épreuve, 1 mois plus tard, ils se montrèrent immunisés.

Les résultats ont été, en tous points, superposables avec le virus B. O. III de la fièvre boutonneuse. Dix cobayes furent inoculés, quatre présentèrent une vaginalite classique, deux cobayes firent une forme inapparente, s'étant montrés immunisés à l'épreuve ; les autres sont morts en cours d'expérience.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié l'action du blocage pratiqué au cours de l'évolution de l'infection. Inoculant d'abord le virus au cobaye, nous lui avons injecté, 2 jours plus tard, le bleu trypan à trois reprises avec la même technique.

Tous les cobayes, au nombre de six par série, qu'ils soient inoculés avec du typhus historique, typhus murin ou de la fièvre boutonneuse, ont fait une infection normale comme les témoins.

Voulant voir le rôle de l'action prolongée de la substance colorante, nous avons alors injecté à un troisième lot de cobayes le bleu trypan avant et après l'inoculation virulente. Les cobayes reçoivent trois injections selon la même technique, ils sont inoculés avec le virus et reçoivent ensuite trois nouvelles injections de colorant. Notre expérience a porté sur six cobayes de typhus historique dont deux sont morts, les quatre autres ont fait une courbe de typhus historique sévère.

Sur six cobayes de typhus murin, quatre ont fait une courbe et une vaginalite classiques, les deux autres n'ont pas réagi et à l'épreuve se sont montrés immunisés.

Des trois cobayes inoculés avec le virus de la fièvre boutonneuse, un seul a pris l'infection, deux se sont montrés réfractaires et, à l'épreuve, ont prouvé qu'ils étaient immunisés.

Dans une dernière série d'essais, des cobayes au nombre de huit, anciennement infectés avec un des trois virus et guéris de leur

infection depuis 1 à 2 mois, reçoivent trois injections de bleu trypan puis sont réinoculés avec le virus homologue. Tous se montrent réfractaires à l'épreuve et conservent leur immunité spécifique.

Enfin, un mélange *in vitro* à parties égales de colorant et de virus inoculé aux cobayes a permis de vérifier que le virus n'était pas tué par le colorant.

Voici donc des expériences contradictoires ; si elles prouvent que le blocage ne fait pas disparaître l'immunité conférée aux cobayes par une première atteinte, elles démontrent que, dans l'infection typhique à typhus historique, le colorant, quel que soit le mode d'introduction ou sa durée, bloque le système de défense du système réticulo-endothélial chez le cobaye et semble diminuer sa résistance à l'infection qui se montre plus sévère et de plus longue durée, comme l'ont affirmé les auteurs allemands.

Dans le typhus murin et dans la boutonneuse, les résultats apparaissent assez différents sinon plus difficiles à interpréter. Lorsque l'injection de colorant est effectuée après l'inoculation virulente, les résultats sont les mêmes que dans le typhus historique, tous les cobayes ayant fait une infection classique. Par contre, si le blocage est fait avant l'inoculation du virus, ou mieux avant et après cette inoculation, il semble être inefficace dans un tiers des cas ou peut-être même exciter les fonctions de défense du système réticulo-endothélial vis-à-vis de ces virus, les cobayes ayant fait, dans les conditions de nos expériences, une infection inapparente et s'étant montrés réfractaires à l'épreuve. Quelle que soit leur origine ou leur adaptation, les virus typhiques, une fois de plus, se comportent de façon différente et témoignent d'une individualité qui leur est particulière.

Institut Pasteur du Maroc.

OBSERVATION D'UN CAS DE LÈPRE CUTANÉO-MUQUEUSE TRAITÉE ET AMÉLIORÉE PAR LE BLEU DE MÉTHYLÈNE

Par BERG et L. NODENOT

Nous croyons qu'il n'est pas inutile de donner l'observation d'une malade qui a été notablement améliorée par le traitement combiné huile de chaulmoogra-bleu de méthylène.

Mme F..., 38 ans, caissière dans un hôtel, se présente à la consultation du docteur Berg, en février 1937, pour une affection cutanée carac-

térisée par de petites taches rouge cuivré sur la face postérieure des bras et des avant-bras, la face antérieure des jambes et sur la figure, taches apparues depuis une huitaine de jours, accompagnées d'une fièvre légère et faisant suite à de petites éruptions passagères et successives de grosses macules du même aspect survenues sur la face postérieure du bras gauche et la face antérieure des jambes, qui avaient disparu spontanément l'année précédente.

Ces taches sont infiltrées et plus chaudes que le reste du corps. La sensibilité à la piqûre et la sensibilité thermique sont supprimées à leur niveau.

Le cubital droit est moniliforme, le gauche normal.

Les ganglions inguinaux, légèrement augmentés de volume, sont durs et élastiques, roulant sous le doigt.

Les malléoles sont douloureuses au toucher, les articulations douloureuses spontanément.

Le foie est un peu petit, la rate est percutable.

La malade signale un léger embarras gastrique avec anorexie, vomissements le matin à jeun, langue saburrale.

Rien à signaler par ailleurs.

Comme, il y a 2 ans, un lépreux ouvert a vécu dans l'hôtel où travaille cette malade, Berg l'envoie au laboratoire de bactériologie. Le bacille de Hansen est découvert en abondance, le 3 mars 1937, dans le mucus nasal et la biopsie d'une tache infiltrée de l'avant-bras gauche. Le Vernes est à zéro (Nodenot).

Nous mettons la malade en traitement.

Entre le 5 mars et le 9 juin, elle a reçu :

1° *Bleu de méthylène* : 780 cm³ à raison de 3 injections de 20 cm³ par semaine entre le 5 mars et le 15 avril, 2 injections de 20 cm³ par semaine du 15 avril au 9 juin.

2° *Huile de chaulmoogra* : par voie buccale, tous les soirs au coucher. Début le 5 mars, par 5 gouttes par jour en augmentant tous les soirs de 2 gouttes jusqu'au 15 mai, date à laquelle elle est arrivée à 2 cuillerées à café *pro die*, en une fois, dose qu'elle n'a pas dépassée et a continuée jusqu'au 9 juin sans aucun phénomène d'intolérance.

3° *Cachets avec* :

Carbonate de chaux	0 cg. 50
Phosphate de chaux	0 cg. 20
Magnésie calcinée	0 cg. 05

pour un cachet n° 3 chaque jour pendant 10 jours avec repos de 10 jours et reprise de 10 jours, depuis le début du traitement jusqu'au 9 juin.

4° *Salicylate de soude* (contre les douleurs articulaires) : 0 cg. 50 matin et soir, du 25 mars au 15 mai. A cette date les douleurs ayant cessé, la malade n'a plus pris qu'un cachet de 0 cg. 50 les jours où elle recevait ses injections intraveineuses de bleu de méthylène.

5° *Eau d'Uriage* : une bouteille tous les 2 jours pendant 40 jours sans interruption du 15 avril au 25 mai.

Il est à noter que, pendant cette période, jamais les lésions n'ont pris la couleur bleu foncé que nous avons toujours remarquée sur les malades que nous avons jusqu'ici traités par le bleu de méthylène. Les pla-

ques se sont simplement affaissées, elles ont tourné au mauve et le 9 juin, quand notre malade est revenue au laboratoire, la face avait repris son aspect normal, mais un examen plus attentif révélait l'existence des taches suspectes. Les taches de la face postérieure du bras et des avant-bras, ainsi que de la face antérieure des jambes, s'étaient fortement estompées. L'infiltration était presque nulle. La sensibilité à la piqûre et la sensibilité thermique étaient réapparues mais atténuées, lointaines. Les cubitaux étaient de forme normale tous les deux. Les douleurs spontanées des articulations et provoquées par la pression des malléoles avaient disparu. Les forces étaient revenues. L'appétit était bon, l'embarras gastrique était passé.

L'examen bactériologique du mucus nasal a été négatif. Dans une tache du bras gauche, quelques globi de bacilles très granuleux et très courts ont été décelés. Ces bacilles étaient à peine bleutés à l'examen sans coloration.

Du 9 juin au 31 décembre, le traitement a été le suivant :

1° *Bleu de méthylène* : 340 cm^3 à raison d'une injection intraveineuse de 20 cm^3 tous les 15 jours.

2° *Huile de chaulmoogra* : une cuillerée à café tous les soirs.

3° *Cachets de carbonate et de phosphate de chaux* : 2 par jour, pendant des périodes de 12 jours alternées avec d'autres périodes de 12 jours de repos.

4° *Les cachets de salicylate de soude ont été supprimés.*

La malade est revenue au laboratoire de bactériologie, le 31 décembre. La figure est absolument normale, les taches des bras, des avant-bras et des jambes sont très estompées, à peine mauves sur les coudes et sur les genoux, presque invisibles partout ailleurs. La sensibilité à la chaleur est à peu près normale, nulle part il n'y a d'insensibilité complète à la piqûre.

L'examen du mucus nasal et celui d'un morceau de peau prélevée à une tâche du coude gauche sont restés absolument négatifs sur 3 lames chacun.

Conclusion

Cette malade a été améliorée de façon importante par un traitement continu de 10 mois au bleu de méthylène associé à l'huile de chaulmoogra à haute dose et une cure active de recalcification. Le traitement a pu être poussé grâce à la constitution robuste de la malade qui n'a jamais eu la moindre trace d'albumine dans ses urines et a toujours parfaitement toléré son huile de chaulmoogra. Les sels de calcium ont eu une action adjuvante certaine semblable à celle qu'ils exercent dans les cures de reminéralisation de la tuberculose.

RÉFLEXIONS A PROPOS D'UN CAS DE KALA-AZAR AUTOCHTONE DE L'ADULTE. TRAITEMENT PAR LES PRODUITS STIBIÉS. GUÉRISON

Par J. PIÉRI, SARDOU et BOUDOURESQUES (1)

Il n'y aurait à présenter un cas de kala-azar de l'adulte qu'un intérêt restreint car, depuis les premières publications à ce sujet, les observations en sont devenues un peu plus fréquentes.

Cependant elles ne sont pas tellement nombreuses qu'on ne puisse tirer quelque enseignement du cas que nous vous apportons d'autant plus qu'il a présenté quelques anomalies et quelques difficultés de diagnostic. C'est à son sujet que nous ferons ensuite quelques remarques.

Les cas de kala-azar de l'adulte dans notre région ont été publiés successivement par Plazy et Marcandier, Sepet, Olmer, Legrand et Paillas, Giraud, Zuccarelli, Sautet, Poumailloux, et par nous-mêmes qui en avons présenté deux cas à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.

Voici l'observation de ce malade :

M. F..., 27 ans, d'Arles, instituteur, est vu par nous à la fin octobre et il nous est envoyé d'Arles par son médecin qui nous explique de façon détaillée l'histoire antérieure, très brève d'ailleurs, du début de la maladie.

Le 13 août, séjournant en Carmague, le malade ressent un tremblement et un frisson initial. Il est obligé de rejoindre rapidement sa demeure et s'alite avec une température de 40°. A ce premier accès succèdent des transpirations abondantes, puis d'autres accès reprennent, à caractère plutôt intermittent mais sans qu'on puisse reconnaître une allure diurne ou tierce voire quarte dans ces poussées fébriles. Cependant le premier diagnostic auquel on s'arrête immédiatement c'est celui de paludisme de première invasion.

Il semble donc que l'histoire est bien établie : il s'agit d'un accès palustre.

Et, de fait, le malade est soumis à une quininisation intensive *per os* et en piqûres, puis à la quinacrine. Du 20 août au 10 septembre il prend jusqu'à 1 g. 50 de quinine par jour d'abord en cachets, puis en piqûres (la dose est donc élevée).

La température ne baisse pas : il y a une hépatosplénomégalie très apparente.

C'est vers cette époque qu'un étalement sur lames est pratiqué et le laboratoire voisin répond *falciparum*.

(1) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène Coloniales de Marseille le 3 février 1938.

Nouvelle raison par conséquent de confirmer le diagnostic d'accès pernicieux et d'intensifier le traitement.

La quinacrine est donnée à dose de 0.30 par jour, puis le quiniostovarsol à dose de deux comprimés. Il n'y a pas de résultat apparent.

Quand nous voyons le malade il est subictérique, teinte due peut-être plus à la quinacrine qu'à sont état infectieux ; il a des poussées presque journalières à 40°. La rate est grosse mais sans excès ; le foie est également très augmenté de volume : c'est une splénohépatite fébrile où l'hépatomégalie acquiert autant d'importance que la splénomégalie. Les urines sont celles d'un ictérique, les autres appareils ne présentent rien d'anormal.

Tel est le tableau sommairement exposé. J'ajoute que le malade a deux enfants et qu'il n'a aucun antécédent.

Immédiatement nous pratiquons des recherches d'hématozoaires sur goutte épaisse et sur étalement qui se révèlent entièrement négatives, les recherches étant faites au début de l'accès et en cours d'accès. Une intradermo à la mélitine est négative.

Une formule sanguine donne les résultats suivants :

Globules rouges	3.500.000
Globules blancs	6.800
Hémoglobine	70 0/0
Valeur globulaire	1

Formule :

Grands monos	2,50
Moyens monos	12,25
Lymphocytes.	20,50
Poly neutros	63
Poly éosinos	1

Plaquettes sanguines en proportions normales et légère anisocytose.

Il y a donc une formule leucocytaire normale, une anémie globulaire sans leucopénie.

Malgré cette formule, nous nous orientons vers le diagnostic possible de kala-azar : le malade nous apprend, d'ailleurs, en le questionnant qu'au cours de son séjour d'une semaine en Camargue il a déparasité de ses tiques un chien de garde (berger alsacien), fait qui n'a pas une extrême importance mais que nous retenons néanmoins. Au 5e jour nous pratiquons une ponction splénique. Une coloration au Stévenol nous révèle immédiatement des *Leishmania* un peu particulières, non groupées, vacuolaires, grosses. Le professeur JOYEUX a pu lui-même voir et confirmer le diagnostic parasitologique.

Le malade commence un traitement de Néostibosane, 0,20 tous les deux jours par voie intraveineuse, en attendant qu'arrive de l'uréastibamine et, après cinq piqûres faites en Arles, il y a déjà un mieux sensible puisque, si la température persiste, le malade a déjà repris 1 kg. 500.

Il n'avait cessé de maigrir jusqu'à maintenant.

M. F... nous voit quelques jours après et nous obtenons son hospitalisation dans notre service le 27 novembre 1937. A cette époque, la température est aux environs de 37° le matin et de 38°5 le soir. Nous sommes loin des grosses hyperthermies du début. L'état général est amélioré, mais le foie et la rate sont encore très augmentés de volume.

Nous profitons du séjour du malade dans le service de Clinique Exotique pour le soumettre à quelques examens complémentaires dont voici les résultats :

Azotémie : 0,30.

Bordet-Wassermann : négatif.

Numération globulaire :

Globules rouges	4.140.000
Globules blancs	2.800
Taux hémoglobine	90/100
Valeur globulaire	0,9

Formule sanguine :

Poly	59
Eosinos	0
Lymphos	1
Monos	32
Grands monos	3
F. transition	5

Frottis dermiques : négatifs.

La réaction de formol-gélification de Gosé et Popacostas est nettement positive.

. Réaction de Caminopetros au sulfarsénol : négative.

Microglycémie : 2 g. 10.

Cholestérolémie : 2 g. 45.

Une radiographie pulmonaire est normale : on signale un thorax très bréviligne.

Nous avons jugé totalement dépourvu d'intérêt de mettre en train d'autres réactions telles que celles de Chopra et Gupta à l'uréastibamine ou celle d'Auricchio au peptonate de fer.

Cependant nous avons pratiqué des recherches assez intéressantes :

La première c'est le dosage des protides sériques;

La deuxième c'est l'étude du myélogramme.

Nous rappelons que les protides sériques sont précipitables, au point de vue expérimental, par l'acétone suivant la technique de Piettre et Villa.

En pathologie on trouve deux formules : la première qui est l'apanage presque exclusif de la néphrose lipoïdique et qui se manifeste par une protidémie totale abaissée, une serinémie abaissée, une globulinémie normale et un rapport abaissé. La deuxième plus fréquente qui montre : des protides totaux et augmentés ou normaux, la sérine normale ou abaissée, la globuline augmentée et un quotient albumineux abaissé. Le kala-azar se place dans cette deuxième catégorie. Et, de fait, les chiffres que nous avons trouvés et que voici confirment cette formule :

Sérine.	42 0/00
Globuline	52 0/00
Rapport	0,80

Le myélogramme nous a été donné par la ponction sternale. Arinkin montre, en 1929, que la trépanoponction du sternum se faisant avec une simple aiguille-trocart munie d'un curseur est d'un usage facile. Guerschenowitch et Titoff, Debré et Weill, d'Œlnitz, Benhamou, Nonchi et

Bardenat ont montré l'utilité de la méthode pour la recherche des leishmanies.

Ce n'est pas dans ce but que nous avons pratiqué la médulloponction. D'abord parce que le diagnostic était déjà fait, ensuite parce que ce procédé n'a pas de préférence pour les raisons que nous dirons dans un moment.

Mais les réactions monocytaire et érythrocytaire constatées ont été étudiées et c'est pourquoi nous avons joint à nos examens hématologiques et sérologiques cette biopsie que constitue le myélogramme.

Des mégaloblastes (hémohistioblastes probables);

Des myéloblastes non granuleux ;

Des lymphoblastes et des monoblastes ;

Des normocytes ou proérythroblastes ;

Des promyélocytes et métamyélocytes qu'il s'agisse de neutros, d'éosinos ou de basos;

Des hématies à restes nucléaires;

De fort belles figures de karyokinées ;

Enfin des plaques réticulées.

Nous n'avons pas trouvé de leishmanies alors qu'elles pullulent dans la rate. Il est vrai que le malade était en traitement et déjà très amélioré et que nous ne savons si nous en aurions trouvé dans la rate à ce stade.

Quant à la technique elle est simple :

Trocart de Mallarmé. Anesthésie locale; ponction centrale à la hauteur du 2e espace intercostal, les doigts repliés sur la tige en F formant arrêt. Il faut une pression assez forte.

Le malade est soumis au traitement suivant :

Hépatrol *per os* : 2 ampoules par jour.

Néostibosane tous les deux jours.

3 piqûres à 0,20.

12 piqûres à 0,30.

3 piqûres à 0,40,

par voie intraveineuse.

(Il avait déjà reçu 5 piqûres du même produit avant son entrée à l'hôpital).

Résultat : poids : 67 kg. au début; 68 kg. 500 à l'entrée à l'hôpital; 69 kg. une semaine après; puis 69 kg. 500; 70 kg.; 71 kg. de semaine en semaine.

Régression de la rate et du foie qui redeviennent à peu près normaux.

Le malade a fait savoir qu'il était guéri mais qu'il viendrait prochainement nous voir.

Nous lui conseillons un traitement de consolidation.

De cette observation dégageons ensemble, si vous voulez bien, quelques enseignements :

1° Du point de vue évolutif l'allure hyperthermique, infectieuse, aiguë pourrait-on dire, de cette forme, alors que ceux que nous avons suivis et soignés précédemment ont évolué l'un quatre ans et l'autre cinq ans. Il est vrai qu'il s'agissait de variétés cliniques tardivement diagnostiquées. Dans cette forme le diagnostic précoce permit un traitement immédiat et une guérison rapide.

2° Du point de vue diagnostique : erreur du laboratoire qui nous

aiguilla vers une fausse piste. Y avait-il association avec du paludisme? Certainement non, car en Camargue il n'y a pas de *præcox* et le laboratoire avec qui nous nous mîmes en rapports téléphoniques ne put nous donner du prétendu *præcox* une diagnose bien précise.

Le diagnostic de certitude est bien donné chez l'adulte par la ponction de la rate. C'est la méthode à laquelle vont nos préférences. GIRAUD préfère chez l'enfant la ponction ganglionnaire. Notre malade et nos malades précédents n'avaient pas d'adénopathie. BENHAMOU préfère la ponction osseuse : la ponction du tibia est désagréable, la ponction sternale également et d'une technique particulière. Et nous n'avons pas trouvé de *Leishmania*, du moins à la date où nous l'avons faite. Chez les malades que nous avons eus, la ponction de la rate ne présente pas de difficultés ni de risques parce que :

1° Elle a été faite avec une aiguille fine et non un trocart (7/10e de diamètre suffisent et 10 cm. de longueur).

2° Aidé d'une infirmière qui applique l'organe contre la paroi elle doit être faite en 3 temps :

a) Franchissement de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané ;

b) Ponction de la rate, le malade étant en apnée inspiratoire ;

c) Aspiration rapide à la petite seringue qui emplit la lumière de l'aiguille, le malade étant toujours en apnée.

On retire alors l'aiguille et on laisse le malade en position allongée pendant quelques heures.

Cette technique difficile à appliquer chez l'enfant qui pleure ou s'agite ne nous a pas paru présenter de difficultés. Or, les déchirures du péritoine ou de la rate sont dues aux blessures du trocart à la suite des mouvements intempestifs du malade et on comprend qu'elles puissent se produire chez l'enfant mais pas chez l'adulte.

Les autres méthodes de laboratoire sont excellentes pour étayer un diagnostic de présomption, notamment le formolgel. En aucun cas elles ne donnent un diagnostic de certitude. L'une (sulfarsénol) fut négative.

L'étude des sérines globulines ou du cholestérol sanguin paraît n'avoir qu'un intérêt scientifique.

La leucopénie n'exista pas du début et c'est la première fois que nous constatons ce fait. Quant au frottis dermique il nous laisse très sceptiques et les clichés que vient de publier BENHAMOU dans la *Presse Médicale* ne nous ont point convaincus, non plus qu'ils n'ont convaincu certains autres auteurs.

Le myélogramme est intéressant. Quant à faire un diagnostic hématologique avec un pourcentage très précis, cela paraît assez difficile dans une lame si bigarrée.

Un dernier mot encore : le néo-stibosane s'est révélé très efficace. Dans des cas tardifs soignés antérieurement il le fut moins. Nous avons été heureux de ce résultat car s'il avait fallu se procurer de l'uréa-stibamine comme nous l'avons fait pour les malades précédents, nous aurions eu de très grosses difficultés matérielles et budgétaires, le prix de ce produit étant, au cours du change, très élevé et d'autre part l'interdiction de son importation en France n'étant pas encore levée malgré les demandes faites par les Sociétés scientifiques au Ministère de l'Hygiène.

NOUVELLE MÉTHODE DE COLORATION ET DE DIAGNOSTIC DES PROTOZOAIRES SANGUICOLES DANS LES GOUTTES ÉPAISSES

(saponine-bleu de méthylène)

Par H. SIMONS

On connaît actuellement deux méthodes pour la recherche et le diagnostic des protozoaires sanguicoles même lorsqu'ils sont très peu nombreux. Ces méthodes d'enrichissement sont le procédé dit de la goutte épaisse et la centrifugation. On utilise surtout la première pour les plasmodies paludéennes, les trypanosomes et les spirochètes ; la méthode de la triple centrifugation, employée d'abord par MARTIN et LEBŒUF pour le *Trypanosoma gambiense*, est, depuis quelques années, usitée de plus en plus pour le diagnostic. Ainsi BLANCHARD et LEFROU l'ont employée pour la recherche du *Spirochæta* de la bilieuse hémoglobinurique et SCHÜFFNER et SIEBURGH l'utilisent avec certaines modifications pour le diagnostic précoce de la maladie de Weil.

On n'accorde pas toujours à la *goutte épaisse* l'importance qu'elle mérite. ROSS, qui l'a employée le premier pour la recherche des parasites du paludisme, a établi à ce sujet des calculs exacts qui sont tombés presque complètement dans l'oubli et qui ne sont cités, à notre connaissance, que dans l'excellent ouvrage de BOYD (p. 191). ROSS a établi ce fait surprenant qu'il faut 15 minutes pour examiner soigneusement, sur un frottis ordinaire, 1/50 de millimètre cube de sang et que le malade peut avoir 150 millions de parasites sans que, pendant ce temps, on puisse espérer trouver sûrement un seul parasite (ROSS, p. 218). En goutte épaisse, d'après ROSS, les parasites sont 20 à 30 fois plus nombreux ce qui signifie qu'avec le chiffre considérable de 5 à 7 millions et demi de

parasites dans le sang total, on peut à peine espérer en rencontrer un. Pour la fièvre récurrente, Mühlens (p. 120) estime que ses gouttes épaisses renferment 5 à 10 fois plus de sang qu'un frottis.

Pour la coloration des gouttes épaisses, on emploie partout surtout le Giemsa. La goutte, bien séchée, est déshémoglobinisée pendant 1-2 minutes par la solution étendue, puis colorée pendant 30-60 minutes par une nouvelle dilution. Mais, si la goutte est trop épaisse, certains parasites, tels que *Trypanosoma cruzi* ou les gamètes en croissant de *Plasmodium falciparum*, sont si mal colorés qu'ils peuvent échapper même à des observateurs exercés. En ce qui concerne les croissants, j'ai déjà montré en 1919, avec figures à l'appui (p. 1043), les inconvénients de cette méthode et j'ai proposé un meilleur procédé que j'avais déjà décrit en 1918 (p. 5-6) pour les trypanosomes. Je parlerai plus loin des autres inconvénients du Giemsa pour les gouttes épaisses.

En ce qui concerne la *triple centrifugation* (1), le principal avantage de cette méthode assez incommode, mais très sûre pour le diagnostic, est qu'on obtient les parasites vivants (trypanosomes, spirochètes) et qu'on peut les inoculer. Pour le paludisme, Bass et Johns ont décrit un procédé de triage, basé sur le poids spécifique moins élevé des hématies parasitées (2). L'inconvénient de ces centrifugations fractionnées est le temps qu'elles exigent et le danger de perdre les parasites au cours des manipulations lorsqu'ils sont en très petit nombre.

Nouvelle méthode.

Le procédé primitif de la goutte épaisse exige aussi beaucoup de temps. D'après Knowles, la dessiccation dure au moins 1-2 heures à l'air et une heure à l'étuve à 37° C ; les auteurs allemands (par exemple Citron, p. 265) sont du même avis. Tous les auteurs s'accordent avec Knowles (p. 719) pour recommander l'emploi de lames parfaitement dégraissées si on ne veut pas voir se décoller tout ou partie de la couche de sang. L'emploi de liquides qui fixent en même temps qu'ils déshémoglobinisent (liquide de Ruge-Ross ou mélange tartrique de Knowles) peut être très nuisible à la coloration par le Giemsa, si on n'a pas soin d'éliminer les acides par un

(1) La méthode de la triple centrifugation fera l'objet d'un prochain travail.

(2) Voir à ce sujet, Langeron. *Précis de Microscopie*, 5e édition. Paris, Masson et Cie, 1934, pp. 619 et 722 ; voir aussi Blanchard et Lefrou, pp. 706-707 ; Schüffner et Sieburgh, p. 709.

lavage prolongé à l'eau distillée. Il faut au moins 15 à 30 minutes pour la coloration et autant pour la dessiccation. On arrive ainsi à un total minimum de 45 à 60 minutes avant de pouvoir examiner la préparation.

La triple centrifugation exige au moins 40 minutes, auxquelles il faut ajouter 30-35 minutes pour la fixation et la coloration.

J'ai trouvé qu'en combinant les propriétés hémolytiques de la saponine (marque Poulenc à Paris) avec l'action colorante du bleu de méthylène en solution isotonique, on simplifie considérablement et on rend bien plus rapides les deux méthodes de la goutte épaisse et de la centrifugation.

La solution a la composition suivante :

Eau distillée	300 cm^3
Bleu de méthylène R. A. L. pour bactériologie.	0 g. 6
Chlorure de sodium	1 g. 8
Citrate de sodium.	3 g.
Saponine (Rhône-Poulenc).	2 g.
Formol à 15 o/o	12 cm^3

Dissoudre le colorant et les sels dans l'eau à une chaleur modérée et, après refroidissement, ajouter la saponine en agitant fortement pendant quelques minutes de manière à en assurer la dissolution. Ajouter enfin le formol pour empêcher la croissance des bactéries et des champignons.

Le réactif est bon lorsque 4-6 anses, intimement mélangées sur une lame avec une anse de sang d'un animal inoculé avec un trypanosome ou avec *Spirochæta duttoni*, donnent en quelques secondes une hémolyse complète et une coloration presque instantanée des parasites. Comme contrôle, j'utilise les leucocytes dont les noyaux sont magnifiquement colorés en bleu violacé rougeâtre et ressortent particulièrement bien en relief dans les polynucléaires. A l'œil nu, la préparation doit être nettement bleue (1). Chez tous les trypanosomes, on voit nettement, surtout à l'immersion, la métachromasie du noyau, du blépharoplaste et des granulations. Les trypanosomes sont tués instantanément et se présentent dans toutes les phases de leurs mouvements, sans être contractés. Le flagelle est si bien mis en évidence sur le bord de la membrane ondulante qu'on le voit déjà avec un fort objectif à sec. Le blépharoplaste se colore intensément dans *T. lewisi* et surtout dans *T. cruzi* où il a l'aspect d'un granule très épais et caractéristique.

La méthode à la saponine-bleu de méthylène présente de grands

(1) La coloration de tous les leucotytes ne se produit souvent qu'au bout d'une à deux minutes. Il faut que le flacon qui renferme le colorant soit conservé à une température d'au moins 20° environ.

avantages pour la coloration des gouttes épaisses de sang avec trypanosomes ou spirochètes. Cette solution possède un pouvoir de pénétration considérable, même pour des gouttes très épaisses et les colore à fond en deux minutes au plus. On peut donc sécher le sang à l'air ou à l'étuve et les lames n'ont pas besoin d'être dégraissées ; il suffit qu'elles soient propres. On dépose avec une pipette 1/2 ou 3/4 de centimètre cube de colorant sur la goutte de sang desséché et on l'étale avec une aiguille ou avec la pointe de la pipette. On agite la lame pendant 1 minute 1/2 à 2 minutes. Puis on secoue fortement l'excès de liquide, on recouvre d'une lamelle, on éponge avec du papier-filtre et on examine. Les trypanosomes sont facilement visibles avec un grossissement d'environ 200 diamètres, mais il faut au moins 400 diamètres pour reconnaître sûrement *T. cruzi*. On voit aussi les spirochètes sanguicoles avec ce dernier grossissement, mais naturellement, dans ce cas, l'emploi de l'objectif à immersion est préférable.

Si l'on veut obtenir une image très contrastée et utiliser des gouttes très épaisses, il faut, sans laver, différencier et éclaircir par un mélange à parties égales de glycérine et d'eau. Après avoir égoutté le colorant, on verse 3 à 5 fois quelques gouttes de ce mélange sur la préparation, jusqu'à ce que le mélange ait pris une teinte bleu clair, puis on recouvre d'une lamelle comme ci-dessus. Avec un bon éclairage, on peut ainsi facilement étudier des gouttes de 40-50 μ d'épaisseur et on est surpris de voir combien les parasites sont nets dans tous les plans. Si la différenciation est bien réussie, le fond de la préparation est bleu verdâtre, bleu très clair ou encore rougeâtre : il est en effet sans importance qu'après coloration l'intérieur de la goutte soit encore rouge, par suite d'une déshémoglobinisation incomplète. Au contraire, cette zone rouge correspond aux parties les plus épaisses de la goutte et c'est dans le centre et à la périphérie de cette zone qu'on trouve le plus de parasites. C'est donc là qu'il faut chercher d'abord.

Procédé rapide pour les gouttes épaisses. — Le grand pouvoir de pénétration de mon colorant permet de raccourcir considérablement le temps de la dessiccation du sang. On prépare donc une goutte épaisse circulaire ou carrée et on l'expose pendant une demi-seconde à la veilleuse d'un bec Bunsen, puis on souffle fortement sur la préparation. On répète plusieurs fois cette manœuvre et on obtient ainsi très rapidement autour de la goutte une zone sèche large de 1-2 mm., entourant une partie centrale rouge clair et transparente ; cette dernière représente les 3/5 ou 4/5 de la surface et ne tarde pas à se recouvrir d'une membrane de coagulation. On y arrive en une minute environ avec des gouttes très épaisses (25 mm^3 de sang pour une surface de 0 cm^2 8).

Il ne faut pas brûler brutalement la préparation comme le font les bactériologistes en passant à trois reprises dans la flamme. Il faut que la face inférieure de la lame paraisse toujours à peine chaude au toucher. Le tour de main consiste en ce que le coagulum de la zone centrale soit assez ferme pour ne pas se déchirer au cours des diverses manipulations. On évite cet accident en ayant soin, après la différenciation, de déposer sur la préparation une grosse goutte de mélange glycériné qui amortit le poids de la lamelle. On enlève ensuite l'excès de glycérine avec une bande de papier-filtre en tenant la lame verticalement. Toute l'opération, depuis la prise de sang jusqu'à l'examen microscopique, ne dure pas plus de 3-4 minutes au lieu d'une ou deux heures. En y comprenant le temps de coloration, l'opération est de 20-40 fois plus courte, pour une quantité de sang au moins 5 fois plus grande à surface égale. Un autre avantage est que ce colorant est bien moins cher que le Giemsa ; il n'y a pas de dilution à faire et on n'a pas besoin d'eau distillée spécialement pure. Il n'y a pas de limite à la surface de la goutte épaisse qui peut occuper plus des 2/3 de la surface de la lame. Avec une lampe à arc, on peut employer des gouttes de 80-100 µ d'épaisseur ; il faut seulement faire durer la coloration de 1 à 2 minutes de plus.

Dans les préparations bien réussies, surtout par le procédé rapide, les trypanosomes, avec des objectifs à sec faibles ou moyens, apparaissent comme des éléments bleus flottant dans un nuage jaune rougeâtre d'hémoglobine ; le contraste est aussi net qu'agréable pour l'œil. Pour les spirochètes, l'effet stéréoscopique n'est pas aussi marqué, à cause de la petitesse de ces parasites, mais on les voit très bien avec un objectif à immersion. Pour les spirochètes récurrents, il ne peut jamais y avoir confusion avec de faux spirochètes produits par de la fibrine coagulée ou par le contact étroit des stromas des hématies dans la zone périphérique à fond bleu verdâtre ou bleu très clair ; en effet les spirochètes sont toujours très intensément colorés, ils apparaissent comme des spirales en relief, non comme des lignes ondulées aplaties.

Il est indispensable de mettre au point sur tous les plans. Cet examen en profondeur est d'ailleurs, à mon avis, beaucoup moins fatigant que le changement rapide de champ, obligatoire avec les gouttes trop minces.

Pour comparer la valeur de ce colorant avec celle du Giemsa, j'ai fait de grandes séries d'essais, en prélevant 25 mm³ de sang avec une pipette calibrée, en l'étalant sur une surface de 1 cm² et en le colorant par les deux méthodes. Comme matériel de comparaison, j'ai pris du sang de cobaye nagané pendant une crise trypanolytique marquée. Les gouttes ont été examinées entièrement avec

la platine à chariot à un grossissement de 187 diamètres. Je suis arrivé à ce résultat important que les préparations colorées par la méthode rapide renferment toujours plus de parasites que celles qui ont été traitées par le procédé classique de GIEMSA. Ce fait s'explique très bien par le très faible pouvoir de pénétration de ce dernier colorant ; de là vient d'ailleurs la recommandation classique de ne pas faire de gouttes trop épaisses (KNOWLES, WOODCOCK, etc.). Mon procédé remédie à ce paradoxe. L'enrichissement que j'obtiens est dû encore à une autre cause : avec le procédé rapide et par suite du léger chauffage, les parasites sont mieux retenus dans la couche de sang que par la lente dessiccation à l'air ou à l'étuve à 37° C. Je crois qu'avec le procédé classique de déshémoglobinisation et l'action prolongée du GIEMSA dilué, les parasites, surtout ceux qui sont à la surface, flottent dans le liquide et sont entraînés avec le colorant et l'eau de lavage.

On peut démontrer expérimentalement que, dans les gouttes peu épaisses, il y a généralement moins de parasites avec le GIEMSA qu'avec mon colorant. Le contraste est encore bien plus grand avec les gouttes réellement épaisses (25 mm^3 de sang par centimètre carré) dans lesquelles, en 15 minutes d'examen, je trouve 40 trypanosomes contre 17 avec le GIEMSA, soit 26 contre 4. Dans les cas les plus favorables au GIEMSA, on trouve toujours moitié moins de parasites qu'avec l'autre méthode. Le résultat est le même avec les souris inoculées de récurrente.

Evidemment, au point de vue morphologique, la méthode que je préconise est inférieure au GIEMSA. Mais il s'agit d'une méthode de diagnostic et le médecin n'a pas besoin de distinguer, dans un trypanosome, la membrane ondulante ou la coloration rouge du noyau et du blépharoplaste. Il lui suffit de reconnaître sûrement un trypanosome et cela, ma méthode le permet avec beaucoup plus de sécurité et d'économie de temps et d'argent que la coloration des gouttes épaisses (1) au GIEMSA.

Laboratoire de Protistologie de l'Institut Pasteur.

BIBLIOGRAPHIE

BASS et JOHNS. — A method of concentrating malarial plasmodia for diagnostic and other purposes. *Amer. Journ. Trop. Dis*, III, 1915, pp. 298-303.

(1) Pour voir les détails des trypanosomes ou des parasites du paludisme en goutte épaisse, on peut employer l'excellente méthode de GOLDIE. On obtient ainsi rapidement des images beaucoup plus belles qu'avec le GIEMSA, comme me l'a montré aimablement M. CHORINE à l'Institut Pasteur. Pourtant, l'inconvénient de cette méthode est qu'il faut employer deux solutions mères et les mélanger au moment de l'emploi ; il faut aussi observer un temps exact de coloration et ne pas faire de gouttes trop épaisses.

Blanchard et Lefrou. — Présence de spirochètes dans le sang d'Européens atteint de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Le problème de cette spirochétose. *Bull. Soc. path. exot.*, XV, 1922, pp. 699-722.

Boyd (M. F.). — *An introduction to malariology*. Cambridge (Mass.), 1930, 437 p.

Citron (J.). — *Klinische Bakteriologie und Protozoenkunde*. Leipzig, 1924, 240 p.

Goldie (H.). — Notes sur la coloration du sang et de ses parasites. *Bull. Soc. path. exot.*, XXVI, 1933, pp. 461-464.

— Recherches sur la coloration du sang et de ses parasites. *Bull. Soc. path. exot.*, XXVI, 1933.

Knowles (R.). — *An introduction to medical protozoology*. London, 1928, 887 p.

Langeron (M.). — *Précis de Microscopie*, 5e édition. Paris, Masson et Cie, 1.205 p.

Martin (G.) et Lebœuf. — Diagnostic microscopique de la trypanosomiase humaine. Valeur comparative des divers procédés. *Bull. Soc. path. exot.*, I, 1908, pp. 126-134.

Mühlens (P.). — Der Wert der Dicken-Tropfenmethode für die Rekurrensdiagnose. *Arch. f. Schiffs- u. Tropen. hyg.*, XX, 1916, pp. 119-122.

Ross (R.). — An improved method for the microscopical diagnosis of intermittent fever. *Lancet*, 1903, I, p. 86.

— *The prevention of malaria*. London, 1910, 669 p.

Schüffner (W.) et Sieburgh (G.). — Zur mikroskopischen Frühdiagnose von Leptospirosen. *Münch. Med. Woch.*, LXXIII, 1926, pp. 1977-1978 et LXXIV, 1927, pp. 46-49.

Simons (H.). — Beiträge zur Kenntnis der experimentellen Nagana. *Zeitschr. f. Hyg.*, LXXXVII, 1918, pp. 1-60.

— Malaria-Erfahrungen und kritische Studien über den Unitarismus. *Berlin. klin. Woch.*, LVI, 1919, pp. 1009-1012 et pp. 1041-1043.

Woodcock (H. M.). — The « Thick Drop » method for the detection of scanty spirochætes in the blood. *Brit. Med. Journ.*, 1918, p. 589.

SUR UNE NOUVELLE STATION DU GROUPE *MYZOMYIA* S. S. (ANOPHÉLINE) EN AFRIQUE DU NORD : *A.* (*MYZOMYIA*) *SERGENTI* THÉOBALD AU MAROC OCCIDENTAL

Par A. MESSERLIN et M. TREILLARD

Au mois de septembre 1937 l'attention de l'un de nous fut attirée par l'agent du service antipaludique du Maroc détaché à Tamelelt (dans la région de Marrakech) sur l'existence d'une *Myzomyia* se différenciant par certains caractères de *A.* (*Myzomyia*) *hispa-*

niola qui prédomine nettement dans le peuplement anophélien de cette zone. Grâce aux indications du docteur Sicault, chef du service antipaludique, qui a bien voulu nous charger d'une enquête sur les lieux, nous avons pu, au début du mois d'octobre, capturer quelques exemplaires d'un anophèle non encore signalé jusqu'ici au Maroc.

I. Nous avons identifié cet anophèle à *A. myzomyia sergenti* Théobald 1907, dont nous allons, tout d'abord, rappeler, très rapidement, la place dans l'ensemble des anophèles.

On sait que le genre *Anophèles* a été subdivisé au moyen des taches costales de l'aile en deux sous-genres : *Anophèle s. s.* (moins

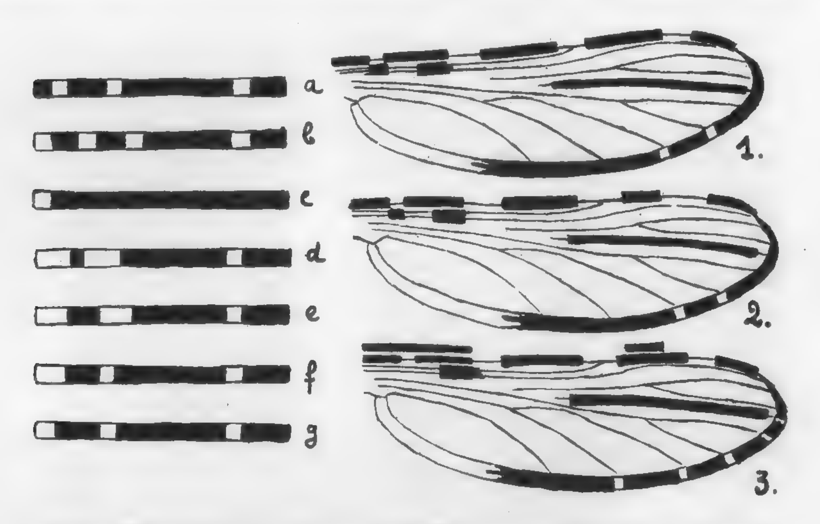


Schéma des caractères permettant de différencier *A. (Myzomyia) Sergenti :*
a à *g* : palpes ♀ ; nombre et disposition des bandes claires.
1 à 3 : ailes ♀ : taches noires de la costa, de V_1 sous la base de la costa, et taches blanches de la marge (deux alternatives possibles pour la costa de la figure 3).
a : groupe de *A. (Myzomyia) turkhudi (Paramyzomyia) ;*
b : groupe des *Myzomyia s. s.* : sous-groupe 2 *(M. distincta);*
c : — — : — 3 *(M. nili) ;*
d : — — : — 4 *(M. marshalli);*
e : — — : — 5 *(M. minima) ;*
f : — — : — 6 *(M. funesta);*
g : — — : — 7 *(M. culicifacies Sergenti).*
1 : aile de *A. (Myzomyia) culicifacies ;*
2 : — *A. (Myzomyia) culicifacies* var. *adenensis ;*
3 : — *A. (Myzomyia) Sergenti.*

de 4 taches noires) et *Myzomyia* (au moins 4 taches noires). Ce dernier sous-genre a dû être découpé en plusieurs « groupes » distinguables assez facilement chez l'adulte (même vivant) principalement par la coloration des pattes postérieures et le nombre et la

disposition des bandes claires des palpes ♀. Parmi ces « groupes » celui des *Myzomyia* au sens étroit (*Pyretophorus*) est caractérisé macroscopiquement, par sa petite taille, la teinte sombre uniforme du corps et des pattes, les palpes ♀ à trois bandes pâles dont l'apicale est terminale. Le groupe très proche de *A. myzomyia turkhudi* (*Paramyzomyia*) s'en distingue aisément par les palpes ♀ dont la bande claire apicale n'est pas terminale (*M. broussesi*, *hispaniola*, *multicolor*, *turkhudi*, etc.). Enfin, dans ce groupe des *Myzomyia s. s.*, on rencontre actuellement 14 espèces et une quinzaine de variétés qui peuvent, pour la commodité de la détermination pratique, être distribuées en 7 « sous-groupes » grâce à la disposition des bandes claires des palpes ♀. Ce sont 1° le s.-groupe de *M. rhodosiensis-d'Thali* (que ses ailes sans taches, sauf à la costa, mettent à part) ; 2° le s.-groupe de *M. distincta* (4 bandes étroites, une espèce) ; 3° le s.-groupe de *M. nili* (une bande étroite, 2 espèces) ; 4° le s.-groupe de *M. marshalli* (2 larges bandes rapprochées et 1 étroite, une espèce et 6 variétés) ; 5° le s.-groupe de *M. minima* (2 larges bandes plus ou moins éloignées et une petite, 3 espèces et 3 variétés) ; 6° le s.-groupe de *M. funesta* (1 large bande et 2 étroites, 3 espèces et 2 variétés) ; et 7° le s.-groupe de *M. culicifacies* (3 bandes étroites, 3 espèces et 1 variété). Dans ce 7e s.-groupe *M. longipalpis*, *M. culicifacies* (avec sa *variété adenensis*) et *M. sergenti* peuvent se différencier par l'examen des taches alaires et des pattes postérieures. A vrai dire, ces deux dernières espèces sont extrêmement proches, souvent difficiles à distinguer chez l'adulte, sinon chez la larve, et ont pu être confondues en une seule espèce : *culicifacies* étant le représentant asiatique et oriental et *sergenti* le représentant occidental, surtout africain.

Précisons maintenant les caractères de notre Anophèle.

Palpes ♀ : trois bandes claires étroites (pas beaucoup plus longues que larges) dont l'apicale est terminale.

Pattes postérieures : entièrement unicolores, sombres sans teinte claire aux extrémités des segments ni même aux articulations.

Ailes. Costa : tache noire préapicale à peu près égale à la blanche subcostale.

Marge : pas de tache blanche à l'aboutissement de V. 5 2 et à celui de V. 6.

V. 3 : entièrement noire.

V. 5 l : entièrement noire.

Notons ici que les exemplaires d'Algérie de cette espèce (Senevet) ont une tache noire préapicale très étroite, tandis que les exemplaires des îles Canaries (Christophers) ont au contraire une noire préapicale très étendue, beaucoup plus large que la blanche subcostale (= *culicifacies* des Indes et d'Extrême-Orient) ; notre *ser-*

genti à ce point de vue se rapproche de la forme des Canaries.

II. Au point de vue biologique notons maintenant que dans la station de capture située à 60 kilomètres de Marrakech près de Tamelelt, on peut trouver pendant toute la saison estivo-automnale l'*A.* (*Myzomyia*) *hispaniola* en grand nombre et l'*A. maculipennis* var. *Sicaulti* en proportion plus faible. Au mois d'août quelques spécimens d'*A.* (*Myzomyia*) *multicolore* ont été capturés et enfin au mois de septembre et d'octobre est apparue l'*A. myzomyia sergenti*. La capture de ces moustiques a été faite dans les maisons d'habitation d'une agglomération indigène. La densité moyenne était de 15 à 20 anophèles par pièce, la proportion étant de 80-90 o/o d'*hispaniola* et de 20-10 o/o de *maculipennis* et de *sergenti*.

Bien qu'en 1937 les cas de paludisme parmi les habitants de cette zone aient été plutôt rares on peut se demander quel est l'anophèle qui intervient dans les poussées épidémiques se déclarant de temps à autre au mois d'octobre dans ces régions. Des investigations ultérieures nous renseigneront sans doute sur ce point.

En ce qui concerne le gîte larvaire qui conditionne ce peuplement particulier, on peut présumer qu'il est constitué par l'Oued Tensift et les sources de cette rivière situées à 500 à 800 m. de nos stations de captures. C'est en effet le seul gîte larvaire dans un rayon d'une dizaine de kilomètres. Dès que l'on s'éloigne de plus de 3 km. de ce cours d'eau les essais de capture d'anophèles sont toujours infructueux. La source constitue de multiples petits marécages encombrés d'une végétation dense et le cours d'eau quoique rapide s'étale sur les côtés en de petites poches où une végétation abondante poussant sur un sol d'alluvions conditionne des gîtes propices à la vie larvaire.

Cette région, de par sa fluviosité restreinte et son climat continental chaud, serait presque désertique si les nombreuses émergences de la nappe phiatique ne lui permettaient pas l'usage de l'irrigation sur une vaste échelle. On a ainsi des zones à anophélisme assez dense séparées par des zones sèches, sans anophèles.

La répartition de *M. sergenti*, qui s'étend depuis la Palestine (sinon depuis l'Indochine si on l'assimile à *culifacies*) jusqu'aux Iles Canaries, en passant par les Indes et l'Arabie, présentait un hiatus important au niveau de la faune marocaine : la station nouvelle que nous signalons comble en partie cette lacune.

L'*AËDES MARIÆ* AU MAROC OCCIDENTAL

Par A. MESSERLIN

Depuis qu'ont été décrits en 1903, l'*Aëdes* (*Ochlerotatus*) *mariæ* par Ed. et Et. Sergent et l'*A. zammitii* par Théobald, ces moustiques ont été signalés sur divers points du littoral méditerranéen. En 1923, Séguy a fait connaître une troisième espèce voisine de l'*A. mariæ*, l'*A. desbansi* et a décrit, d'après leurs caractères larvaires, *A. dzeta* et *A. epsilonn*, espèces qu'il a considéré comme nettement distinctes. Mais, dès 1928, Edwards propose de réunir en une seule espèce *A. mariæ* et *A. zammitii* et Martini, en 1930, y englobe *A. desbansi*. En 1932, Senevet et Trensz apportent des preuves tendant à démontrer l'identité complète de l'*A. mariæ* (Sergent) et de l'*A. zammitii* (Théobald). Par contre ils considèrent comme valable la répartition par types géographiques proposée par Martini.

Nous avons eu l'occasion, l'année dernière, d'examiner au Maroc un ædiné qui présentait à l'état adulte des caractères de l'*A. mariæ* et qui, à l'état larvaire, se rapprochait par certains détails de l'*A. desbansi* et de l'*A. dzeta* de Séguy.

M. le professeur Roubaud a bien voulu examiner et déterminer ce moustique et nous engager à cette étude de larves.

La femelle par sa taille, les anneaux blanchâtres de la trompe, des palpes et des pattes, apparaissait comme un *A. mariæ* typique. La diagnose devient très difficile, pour ne pas dire impossible, quand il s'agit d'apprécier, chez l'adulte, les différences de teinte de l'écaillure et les degrés de netteté des anneaux blancs qui caractérisent les deux espèces très voisines de l'*A. mariæ* et de l'*A. desbansi*, d'après les descriptions de Séguy.

Pour préciser le diagnostic nous n'avons pu nous adresser aux organes génitaux mâles. Nous ne disposions que de deux préparations d'hypopyge, qui différaient par la présence, sur l'un des échantillons, d'une soie en hameçon des plus nettes (cf. fig. A et B). Nous nous proposons de vérifier ultérieurement l'existence de ces soies sur de plus nombreux exemplaires.

Nous nous sommes donc attachés à rechercher chez les larves, que nous possédions en grand nombre, des caractères plus probants que ceux que nous avons vu chez l'imago.

I. — **Au point de vue biologique** il faut préciser que la larve a été pêchée en grand nombre, au mois de juillet 1937, dans les envi-

rons immédiats de Rabat (Maroc). Les gîtes larvaires étaient constitués par des bassins de concentration des marais salants exploi-

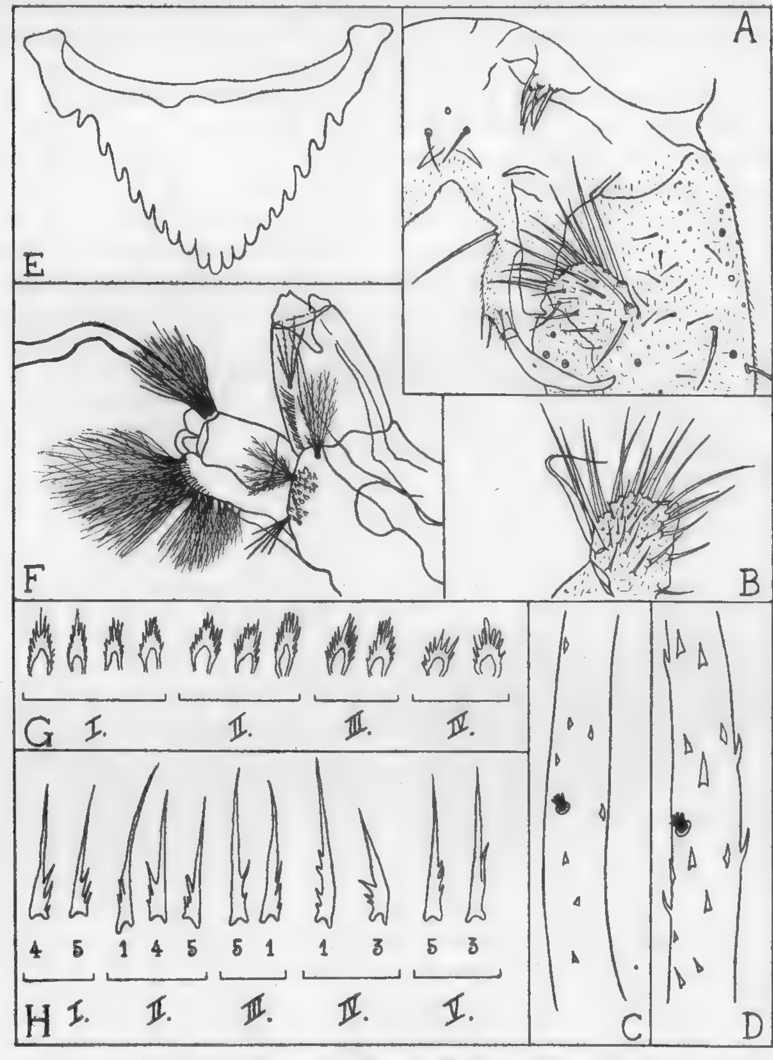


Fig. A. — Organes génitaux mâles (gross. env. 180).
Fig. B. — Verrue basale avec soie en hameçon (gross. env. 200).
Fig. C et D. — Antennes (gross. env. 250).
Fig. E. — Plaque mentale (gross. env. 250).
Fig. F. — Partie postérieure de la larve au 4ᵉ stade (gross. env. 30).
Fig. G. — Ecailles du 8ᵉ segment chez quatre larves (gross. env. 325).
Fig. H. — Epines du peigne du siphon chez cinq larves (gross. env. 325). Les chiffres 1, 3, 4, 5 indiquent la place d'insertion de l'épine à partir de l'extrémité distale.

tés dans la vallée de l'Oued Bou Regreg, à 1 km. 500 à 2 km. de la côte Atlantique.

Or, à notre connaissance l'*A. mariæ* et les espèces voisines n'ont jamais été signalés en dehors du littoral méditerranéen. Il semble donc que cet ædiné puisse également se développer, dans certaines conditions de climat, sur les côtes de l'Atlantique.

Par ailleurs la salinité de l'eau des gîtes est supérieure en moyenne à celle qu'ont signalé Ed. et Et. Sergent pour l'*A. mariæ* en Algérie. Au cours de 4 pêches nous avons trouvé les chiffres suivants de teneurs en sels : 65 g., 65 g. 8, 66 g. 4 et 82 g. par litre (exprimés en NaCl) (1). Nous avons trouvé une larve au quatrième stade dans une eau qui titrait 91 g. 55 de sel par litre. Cette larve maintenue dans cette eau est morte le deuxième jour. Signalons que M. Mathis en 1929 a fait l'élevage de l'*A. desbansi* dans une eau contenant 50 à 80 g. de NaCl par litre.

II. — **Au point de vue morphologique** les larves présentent les caractères suivants.

Sur les antennes, dans leur partie médiane, des soies en plumet; sur toute leur surface des spicules dont le nombre et la longueur subissent des variations considérables d'un sujet à l'autre et sur une même antenne (cf. fig. C et D).

La plaque mentale est comparable sur les différents sujets. Les dents courtes permettent une différenciation avec l'*A. epsilonn* décrit par Séguy en Algérie et dont les dents de la plaque mentale sont très longues, « paraissant nettement séparées jusqu'à la base » (cf. fig. E).

Soies frontales longues et simples. La soie frontale antérieure est implantée très près de la postérieure.

Le 8e segment porte un peigne composé de 20 à 24 écailles. Il reste difficile d'en préciser les dispositions tellement leur implantation est irrégulière (cf. fig. F). Dans quelques cas on peut distinguer un parallélisme assez vague des lignes d'implantation de ces écailles sur 2 ou 3 rangs. Il n'y a pas d'écaille centrale plus forte que les autres. La morphologie de ces écailles du 8e segment varie considérablement sur la même larve et d'une larve à l'autre (cf. fig. G).

Les trois plumets insérés sur le 8e segment varient beaucoup en ce qui concerne le nombre des soies qui les composent. On peut décrire les caractères prédominants suivants : Le *plumet dorsal* est composé de 6-8 soies portant de fines branches (1 exemplaire porte des soies ornées de grosses branches). Le *plumet médian* comporte 7 à 8 soies portant de fines branches (1 exemplaire présentant des soies simples). Le *plumet ventral* présente 4 à 6 soies n'ayant que de très fins ramuscules sauf dans un cas où les soies sont finement pennées.

Le siphon est large, court et nettement plus trapu qu'il n'est figuré sur les dessins des larves du groupe d'*A. punctatus*. Son indice est de 1,4 à 1,6 ce qui distingue cette larve nettement de celle des *A. punctatus* et *A. detritus* (indice 4,5 à 5 d'après Séguy).

(1) Dosages effectués par le laboratoire de Chimie de l'Institut d'Hygiène du Maroc.

				A. mariæ	*A. desbansi*	*A. dzeta*	Larve marocaine	*A. epsilonn*
Siphon	Indice		1,5-2	+	+	+	+	+
			4,5-5	−	−	−	−	−
	Nombre de dents du peigne		20-22	+	+	+	+	−
			26-28	−	−	−	−	+
	Insertion du plumet		Médiane	+	+	+	+	−
			Apicale	−	−	−	−	+
	Nombre des soies du plumet		6-8	−	+	+	+	+
			+ de 8	+	−	−	−	−
9e segment	Plaque anale	Etendue	— 1/2	−	+	−	−	−
			au 3/4	+	−	−	+	+
			complètement	−	−	+	−	−
		Présence de peignes séparés et parallèles		+	?	?	+	?
	Branchies petites rondes ou ovales			+	+	+	+	+
Plaque mentale	Dents		courtes	+	+	+	+	−
			longues	−	−	−	−	+

Le peigne du siphon comprend 20 à 22 dents, moyennement serrées les unes à côté des autres. Un exemplaire n'a présenté que 18 dents. Les dents sont le plus souvent longues, très effilées à la pointe et portent, insérés sur la portion basale, 2 à 3 denticules fins et pointus. Mais les caractères de ces dents sont excessivement variables sur le même individu et les divers échantillons (cf. fig. H).

Le plumet du siphon qui marque l'extrémité apicale du peigne est inséré dans la partie médiane du siphon chez la totalité des exemplaires. Il est constitué par 5 ou 6 soies, portant de très fins ramuscules souvent difficilement visibles. Dans un cas le plumet est composé de 7 soies simples.

La plaque anale est sensiblement constante chez tous les exemplaires examinés. Néanmoins, son bord inférieur est plus ou moins régulier, quelquefois même légèrement festonné. Mais d'une façon générale elle couvre les 2/3 du 9e segment sur toute sa longueur. Comme l'ont signalé Senevet et Trensz les petites épines qui recouvrent cette plaque anale sont groupées en petits peignes de 5 à 12 épines environs, disposés sur des lignes parallèles dont la direction générale est perpendiculaire à l'axe du 9e segment.

Les branchies respiratoires sont très réduites et affectent la plupart du temps une forme ronde ou ovalaire. Quelquefois on peut distinguer des formes vaguement triangulaires ou allongées.

Nous retrouvons donc, pour classer la larve, les mêmes difficultés que chez la femelle adulte. Les caractères de l'*A. mariæ*, de l'*A. desbansi* et de l'*A. dzeta* se chevauchent plus ou moins. Nous avons fixé dans le tableau suivant les caractères larvaires qui nous semblent être les moins variables. Ce tableau fait ressortir, mieux que toute description, les différences et les analogies relevées entre les différentes formes dans ce groupe de l'*A. mariæ*.

Dans ce tableau nous avons considéré comme synonymes *A. mariæ* et *A. zammitii* comme Senevet et Trensz l'ont démontré. A part l'*A. epsilonn*, dont certains caractères sont assez nets pour le distinguer, les autres larves de ce sous-groupe de l'*A. mariæ* présentent des caractères étonnamment semblables. Elles ne diffèrent entre elles que par des caractères minimes, variables, comme le nombre de soies du plumet siphonal, l'étendue plus ou moins grande de la plaque anale. La morphologie des écailles du 8e segment et des épines du peigne du siphon est trop inconstante (nous l'avons vu sur nos larves) pour qu'elle nous permette de baser sur elle seule le diagnostic d'espèce. Et de même, la larve que nous avons décrite ne diffère de l'*A. mariæ*, *A. dzeta* et *A. desbansi* que par ces mêmes points de détails. Il nous semble qu'il faille plutôt considérer les espèces précitées comme des variétés, régionales peut-être, de *A. mariæ*. Mais il nous semble difficile aussi de suivre Martini dans cet ordre d'idées et de rattacher notre larve à l'un de ses types géographiques : Nord-Adriatique, Asie,

Majorque, Sicile. En effet, ne trouvons-nous pas chez nos larves marocaines (cf. figures) des épines de l'antenne peu développées (type Nord-Adriatique) et des épines très fortes (type Asie), un peigne du 8e segment à écailles sensiblement égales, sans dent principale (type Sicile), une soie ventrale du siphon insérée dans la partie médiane (type Nord-Adriatique, type Asie, type Majorque), des dents des peignes assez fortes (type Majorque).

En résumé, en ne considérant que la morphologie larvaire, la larve que nous avons décrite peut se rapprocher de l'*A. mariæ* (SERGENT), de l'*A. desbansi* (SÉGUY), de l'*A. dzeta* (SÉGUY), tout en se distinguant de l'une ou de l'autre de ces espèces par certains détails. Ces mêmes détails peuvent varier d'une larve à l'autre de sorte qu'il devient extrêmement malaisé, sinon impossible, d'en déterminer le type tel que le conçoit MARTINI. Il semble que *A. desbansi* et *A. dzeta* soient bien des variantes de *A. mariæ*, au même titre que la larve marocaine. Ces variétés peuvent s'écarter par certains détails morphologiques de l'espèce type; mais leurs caractères biologiques sont identiques. Il nous paraît plus logiqu de fixer les limites de ces variations à l'intérieur d'une même espèce que de multiplier les espèces nouvelles. Il faudrait pour cela étudier un grand nombre d'échantillons de chaque variété, à tous leurs stades de développement, d'en fixer enfin les particularités biologiques. Ce qui différencie deux espèces voisines de moustiques, c'est beaucoup plus leur biologie particulière aux divers stades, qu'une différence, souvent minime, de leur morphologie externe.

PRÉSENCE DE PHLÉBOTOMES EN INDOCHINE SUD

Par H. GASCHEN et NGUYEN-NGUYEN

Poursuivant nos recherches sur les Phlébotomes d'Indochine (1), nous avons eu l'occasion, lors d'un séjour dans le Sud, d'en trouver plus de 300 avec l'aide de nos préparateurs annamites. Nos captures ont été surtout importantes à Saïgon, mais nous pouvons en signaler également à Cholon, à Nuoc-Ngot près de Baria, à Quan-Loi pour la Cochinchine, à Pnom-Penh pour le Cambodge. C'est la première fois, à notre connaissance, que l'on trouve des Phlébotomes dans ces deux pays de l'Union indochinoise. Ces constatations permettent de compléter les renseignements obtenus

(1) J. RAYNAL et H. GASCHEN. *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, no 5, 1934, p. 531 ; J. RAYNAL et H. GASCHEN. *Bull. Soc. Path. exot.*, diverses notes, 1934 et 1935.

depuis 1934 sur cette famille de Diptères et d'affirmer que ces insectes existent dans toute l'Indochine. Nous n'avons pas encore pu étudier en détail le matériel rapporté, mais nous pouvons néanmoins indiquer la présence des espèces suivantes :

Phlebotomus barraudi, Sinton, 1929.

Phlebotomus bailyi, var. *campester*, Sinton, 1931.

Phlebotomus stantoni, Newstead, 1914.

Phlebotomus sylvestris, Sinton, 1924.

Nous avons été surpris de la quantité relativement considérable de phlébotomes que nous avons pu capturer à Saïgon même, en plein mois d'août. La végétation touffue des jardins en atténuant la brutalité des chutes de pluie, maintient un sol humide et chaud éminemment favorable au développement des phlébotomes. Nous avons pu capturer dans un local à Saïgon, 40 individus en l'espace d'une demi-heure ; densité que nous n'avons jamais eue au Nord.

Comme nous l'avons constaté avec Raynal, les refuges préférés sont les cabinets isolés, perdus au milieu de la verdure, les locaux quelque peu humides, peu fréquentés ou même abandonnés, mais à proximité de parterres ombragés ou très humides. Nous avons également trouvé des phlébotomes dans des refuges extérieurs au pied de quelques arbres du Jardin botanique de Saïgon à proximité de cages de singes.

Un autre fait est intéressant à signaler : en Indochine Nord, toutes les captures de phlébotomes, sauf une, ont été faites dans la Moyenne et la Haute Région. L'expérience nous a conduit à rechercher de préférence les points situés sur des mamelons ou des collines. Une seule capture a pu être faite dans le delta malgré des recherches répétées : un *Phlebotomus stantoni* ♂ trouvé à Haiduong en 1935, en plein delta du Fleuve Rouge.

Dans le Sud, par contre, c'est dans les plaines (Saïgon, Pnom-Penh) que nous avons fait nos captures les plus abondantes.

Dans les régions accidentées (Nuoc-Ngot, Quan-Loi) nos recherches ont été également positives. Il semble donc bien, que dans le Sud de l'Indochine, les phlébotomes soient répandus d'une façon beaucoup plus générale que dans le Nord.

Le dépistage se fait facilement, il suffit de faire glisser parallèlement à la paroi une légère baguette, le phlébotome dérangé s'envole à quelques centimètres seulement, il peut être facilement suivi, on le coiffe d'un petit tube de verre dont on a préalablement mouillé les parois avec de l'alcool à 70°. L'insecte en s'envolant se colle les ailes aux parois. Il ne reste plus qu'à remplir le tube avec de l'alcool, à boucher, paraffiner et étiqueter, et à envoyer pour détermination. Il serait extrêmement utile pour l'étude de certaines fièvres mal définies de posséder de nombreuses indications sur la pré-

sence et la répartition géographique des phlébotomes en Indochine et toute collaboration serait la bienvenue.

Service d'Entomologie médicale de l'Institut Pasteur de Paris.
Institut Pasteur de Saïgon.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX SUR LA LONGÉVITÉ COMPARÉE, CHEZ DIVERSES ESPÈCES ANOPHÉLIENNES DE L'INDOCHINE MÉRIDIONALE

Par M. TREILLARD

On sait que les anophèles se distinguent non seulement par des caractères morphologiques plus ou moins évidents de l'adulte, de la larve et de l'œuf, mais aussi par des différences d'ordre physiologiques et biologiques confirmant les subdivisions morphologiques ou même indiquant des coupures invisibles à l'œil. Parmi ces différences certaines ont été bien traitées : telle, pour les larves, la faculté de se développer dans des eaux de courant, d'éclairement, de compositions chimiques variées, pour les adultes la capacité de s'accoupler, d'hiberner de façon différente, d'être attirés par des hôtes variés, de réagir distinctement aux agents naturels et artificiels, de permettre le développement ou la transmission de divers parasites (1). D'autres problèmes ont été moins souvent et complètement abordés telle que la longévité comparée des différentes espèces. Plusieurs auteurs ont bien donné des indications sur la durée de vie des anophèles (2), mais sans chercher à comparer à ce point de vue différentes espèces élevées en conditions analogues.

Lors de notre séjour à l'Institut Pasteur de Saïgon, nous avons fait quelques expériences sur ce point grâce au matériel abondant du service antipaludique et aux possibilités que nous avions d'élevages individuels nombreux et prolongés. Dans des notes précédentes (3) nous avons déjà dit quelques mots de nos résultats. Diverses confirmations (4) nous incitent à les exposer plus complètement.

(1) Une des propriétés physiologiques des anophèles les mieux étudiées en Extrême-Orient est celle des préférences alimentaires ou, après WALCH et SARDJITO et LAUREL, l'École française a apporté des résultats tres importants avec les travaux de BOREL, MESNARD et TOUMANOFF, GASCHEN et RAYNAL.

(2) Travaux de WALKER et BARBER (1914), GILL (1925), etc.

(3) Voir *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1932, 1933, 1934.

(4) Nous sommes très heureux de voir dans des publications récentes de la Société des Nations que les mesures anti-adultes en milieu rural sont très vivement prônées pour la lutte antipaludique par des experts universellement reconnus (rapport de M. MORIN et rapport de la Conférence intergouvernementale des pays d'Orient sur l'hygiène rurale tenue à Bandoeng (Java) en août 1937).

Ce qu'on appelle la longévité normale, ou âge le plus grand atteint par une espèce, ne peut être fixée pour les espèces anophéliennes, dont on ne connaît pas encore assez les diverses conditions de développement. Ce qu'on appelle en effet les conditions optima peuvent ne pas être celles octroyant la longévité maxima, mais seulement la plus grosse taille ou la maturité la plus rapide, ce qui, au contraire, exclut souvent une longue durée de vie ; et, inversement, la longévité la plus grande pourra être atteinte par des individus soumis à une vie plus ou moins ralentie, à maturité tardive et chétive, à usure physiologique minime. La longévité comparée dont il sera question ici sera la longévité moyenne d'un nombre suffisamment élevé d'individus conservés dans des conditions comparables ; elle dénotera, toute chose égale d'ailleurs, pour chacune des espèces, une propriété biologique de réaction vis-à-vis des conditions passées ou actuelles du milieu.

Les conditions expérimentales étaient les suivantes : des femelles d'anophèles, provenant toutes d'élevages larvaires conduits de façon comparable, étaient conservées, individuellement, dès leur éclosion dans des tubes de verre de 2 cm. environ de diamètre et 20 cm. environ de haut, ouverts à chaque extrémité et bouchés au coton de chaque côté, une bande de fort buvard était passée à l'intérieur du tube de bout en bout maintenue par les bouchons de coton ; cette bande de buvard de 1 cm 1/4 environ de large était humectée chaque jour d'une solution de glucose à 1 ou 2 o/o, destinée à maintenir une certaine humidité à l'intérieur du tube et à permettre aux moustiques l'absorption d'un liquide sucré. L'ensemble des tubes individuels était disposé à l'intérieur d'une armoire obscure et close, empêchant la lumière et la dessiccation, à une température d'environ 25°.

De nombreuses objections pourront être faites à ce mode de conservation et on pourra mettre en doute l'intérêt des résultats obtenus, en alléguant les mauvaises conditions où se trouvaient les moustiques par suite du manque d'espace, d'humidité, et de nourriture. Comme nous l'avons dit précédemment notre but n'était pas de placer les insectes dans les meilleures conditions possibles pour atteindre la plus grande longévité, mais de placer des espèce variées dans des conditions comparables qui, si elles n'étaient pas les meilleures, n'étaient pas non plus des conditions de souffrance, comme le montre la longue durée de vie observée dans certains cas, et l'état des anophèles au moment de leur mort. Ne recherchant pas le conditionnement de leur maturation ou de leur engraissement, nous ne leur avons pas fourni de repas sanguins. Au surplus divers auteurs ont montré, avant nous et depuis, que les individus nourris de sang avaient une durée de vie égale et même quelquefois inférieure à celle des anophèles qui n'avaient pas pris de cette nourriture.

Nous donnons un tableau (tab. I) présentant les résultats globaux pour chaque espèce en nombres et en pourcentage. Nous donnons également, à titre d'exemple, le tableau complet relatif à deux espèces (tab. I et III), offrant des résultats très dissemblables, et dont l'importance, dans la faune anophélienne de l'Indochine méridionale, commande l'intérêt.

TABLEAU I

Survie	→	Plus de 1 semaine		Plus de 2 semaines		Plus de 3 semaines		Plus de 4 semaines		Plus de 5 semaines	
Espèces	Totaux par espèces	Nb	o/o	Nb	o/o	Nb	o/o	Nb	o o	Nb	o/o
Myzomyia minima .	102	41	40	24	23,5	5	4,9	1	1	»	»
M. aconita . .	69	36	51,5	13	18	1	1,5	»	»	»	»
Pseudomyzomyia vaga	2 954	1.235	41,6	176	5,9	17	0,5	»	»	»	»
Ps. subpicta . . .	1 293	586	45,3	124	9,5	13	1	1	»	»	»
Ps. ludlowi (sundaïca)	192	78	40,8	13	6,5	1	0.5	1	0,5	1	0,5
Neimyzomysa Kochi.	124	73	58	44	35	27	21	8	6	3	2,5
Neocellia splendida .	22	12	54	3	13	3	13	»	»	»	»
Anopheles hyrcanus sinensis	235	112	47,6	54	23	20	8,5	8	3,4	2	0,9

On peut se demander en quelle mesure ces différences de longévité moyenne sont une propriété génotypique des espèces étudiées ou une répercussion plus ou moins directe des conditions d'élevage déterminée soit dès le développement larvaire, soit par les réactions de l'adulte vis-à-vis du milieu. D'autre part, est-ce que, dans les conditions naturelles, peuvent se manifester des différences comparables à celles que nos expériences de laboratoires ont révélées. Bien que nous ne puissions encore répondre avec précision à ces questions, des expériences récentes tentent à nous faire croire que le développement larvaire a une répercussion importante sur la longévité de l'adulte. Mais on ne peut affirmer que cette répercussion soit identique chez diverses espèces. De même l'influence des facteurs immédiats du milieu sur la longévité des anophèles très diversement ressentie selon les espèces.

Il serait également intéressant de savoir quels sont les rapports existant entre les facultés d'hibernation ou de vie ralentie avec le potentiel de longévité des espèces.

Au point de vue pratique, nous voyons que l'espèce d'eau claire

Tableau II

Mois	Morts par jour et survie. — *Pseudomyzomyia vaga*																											
	1re semaine							2e semaine							3e semaine							4e semaine						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
J . .	14	71	20	26	18	23	12	21	15	17	12	19	13	6	10	3	2	4	»	»	»	»	»	»	»	»	1	»
F . .	9	13	17	3	5	3	4	14	4	7	5	3	3	2	1	1	2	»	»	»	»	»	»	1	»	»	»	»
M . .	34	41	22	14	25	20	17	27	25	28	19	8	8	5	1	3	2	»	»	»	1	»	»	»	»	»	»	»
A . .	6	13	8	4	12	9	9	2	7	3	1	1	1	»	»	1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Mi .	13	60	41	22	4	13	12	6	2	9	2	2	2	1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Jn. .	12	59	83	99	76	32	34	21	31	21	14	34	17	9	9	8	2	3	4	11	1	2	»	1	»	1	»	1
Jt . .	2	50	25	15	10	18	49	44	35	48	25	11	9	11	12	5	3	3	1	»	»	»	1	»	»	»	»	»
At. .	1	17	36	37	18	42	41	32	51	35	28	28	13	11	7	2	6	2	»	1	»	»	1	1	»	»	»	»
S . .	1	»	2	2	2	2	2	5	4	2	2	3	»	1	2	»	1	1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
O . .	4	10	16	16	6	12	13	21	25	14	8	14	3	6	6	2	1	1	2	1	1	2	1	1	»	»	»	»
N . .	9	32	15	15	27	13	9	10	13	5	7	9	15	10	4	2	6	1	2	2	2	2	»	»	»	»	»	»
D . .	16	38	31	1	17	21	17	12	11	13	4	8	4	2	4	1	»	1	2	2	1	1	1	»	»	»	»	»
	121	410	301	254	220	208	219	215	223	202	27	140	88	64	56	28	25	16	11	17	6	6	4	4	»	1	1	1
Plus de 1 semaine								1235																				
Plus de 2 semaines															176													
Plus de 3 semaines																						17						

Tableau III

Mois	Morts par jour et survie. — *Myzomyia minima*																											
	1re semaine							2e semaine							3e semaine							4e semaine						5e s.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	29
J. . .	1	»	3	3	»	»	»	»	2	»	1	»	»	»	»	1	»	»	»	1	»	»	»	»	»	»	»	»
F. . .	6	4	4	1	1	»	1	»	1	»	3	»	1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	1	»	»	»	»
M. .	2	4	2	»	»	3	1	1	2	»	1	»	»	»	1	2	»	1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
A. .	1	»	»	»	1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Mi. .	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Jn. .	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Jt. .	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
At. .	»	»	2	1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	1	»	»	1	»	»	»	»	»	»	»
S. .	»	1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
O. . .	»	4	3	1	4	»	»	»	1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
N. . .	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
D. . .	3	2	»	1	1	»	»	»	»	»	»	2	»	1	1	2	1	1	1	3	1	1	»	»	»	»	2	1
	13	15	14	7	7	3	2	1	6	»	6	2	1	1	2	5	1	4	1	4	2	1	»	1	»	»	2	1
	Plus de 1 semaine							41																				
	Plus de 2 semaines.														24													
	Plus de 3 semaines.																					5						
	Plus de 4 semaines. . . .																											1

et courante, anthropophile, domestique et notoirement vectrice, *M. minima* possède une longévité 5 à 10 fois plus grande que *Ps. vaga*, espèce d'eau stagnante souvent très souillée, également domestique mais zoophile et inoffensive.

Il semble donc qu'il y a intérêt à poursuivre *M. minima* par une lutte antiadulte active (1).

NOUVELLES RECHERCHES SUR *DIROFILARIA IMMITIS* (LEIDY)

Par CH. JOYEUX et J. SAUTET (2)

Dans une note précédente (3), nous avons dit qu'un des meilleurs milieux pour assurer la survie des embryons de *D. immitis* est constitué par le sang hémolysé ou le sérum du chien parasité. Ces liquides peuvent également être utilisés, au cours d'une rapide enquête épidémiologique, dans un but d'enrichissement pour faciliter la recherche des microfilaires. La façon de procéder est extrêmement simple. On prélève, par ponction veineuse, environ 5 cm^3 de sang qu'on verse immédiatement dans un tube, non stérile, bouché au liège. Ceux que nous utilisons ont 15 mm. de diamètre sur 90 mm. de hauteur. Les tubes sont transportés au laboratoire, placés à la glacière ou dans un endroit frais. Au bout de 24 heures, les embryons se trouvent rassemblés pour la plupart au fond du tube, où il est facile de les aspirer avec une pipette. Par ce procédé, il nous est arrivé plusieurs fois de trouver des microfilaires, alors que l'examen extemporané, fait sur place, avait été négatif. Cet examen, pas toujours commode à pratiquer dans les conditions où l'on opère, peut donc être avantageusement supprimé, ainsi que la confection de frottis et gouttes épaisses.

Dans le but de connaître l'hôte intermédiaire normal de *D. immitis* des chiens de Camargue, nous avons fait des prospections, au cours des mois chauds de l'année, dans les fermes où nous avions observé cette filariose. Nous avons récolté uniquement des *Anopheles maculipennis*, var. *atroparvus*, *cambournaci*, *messæ* et *melanoon*, dans les étables, clapiers, poulaillers, en très grand nombre. D'après les résultats de notre enquête, encore incomplète, il semble bien que la filariose soit en rapport avec la densité anophélienne.

(1) Voir note 4, page 117.
(2) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène coloniales de Marseille, le 3 février 1938.
(3) *C. R. Soc. Biol.*, CXXVI, 1937, p. 359.

Nous n'avons trouvé jusqu'à présent aucun anophèle infesté dans la nature, mais il est à remarquer que les chiens ont des habitudes errantes et ne se couchent pas dans un local déterminé où l'on pourrait récolter des moustiques gorgés de leur sang. Tous les *A. maculipennis* que nous avons mis à piquer sur des chiens parasités sont morts au bout de 2 à 3 jours, par suite d'une infestation trop intense; leurs tubes de Malpighi étaient bourrés de microfilaires n'ayant pas encore atteint le stade « saucisse ». Ces résultats confirment ceux de Roubaud, Colas-Belcour, Toumanoff et Treillard (1). Toutes les races d'*A. maculipennis* semblent pouvoir s'infester.

D'autre part, nous avons tenté des infestations d'hôtes occasionnels, sur lesquels de nombreuses recherches, parfois contradictoires, avaient déjà été faites. Nous en donnerons la mise au point dans notre travail définitif. Voici seulement nos résultats.

Ctenocephalus canis (Curtis). — Puce commune du chien. En disséquant celles qu'un chien très parasité portait sur lui, nous avons trouvé 2 0/0 des puces hébergeant, dans leur estomac, des microfilaires qui n'avaient pas atteint le stade « saucisse ». Elles restent vivantes un certain temps, puis dégénèrent. Leur longueur augmente jusqu'à 425 μ. Les tubes de Malpighi sont toujours indemnes.

Rhipicephalus sanguineus (Lat.). — Tique commune du chien en région méditerranéenne. Mêmes constatations pour les tiques adultes récoltées chez l'animal parasité. Quelques-unes montrent des microfilaires dans leur tube digestif, souvent en voie de dégénérescence. Expérimentalement, 3 larves hexapodes sur 100 hébergent des microfilaires après s'être gorgées sur un chien parasité. Elles atteignent 250 à 275 μ de long. L'évolution s'arrête là.

Triatoma infestans (Kluge). — L'origine de notre élevage provient d'un envoi qui nous a été aimablement adressé par nos collègues Herman Lent et Teixeira de Freitas, de l'Institut Oswaldo Cruz. Nous sommes heureux de les en remercier bien vivement. Chez ces insectes aussi bien avec les larves qu'avec les adultes, nous avons pu constater un développement plus avancé. Au bout de 5 jours, les microfilaires montraient des formes en « saucisse », mesurant 200 μ sur 12 μ. Au bout de 15 jours une forme en « saucisse » a été trouvée dans la trompe. Cependant beaucoup de microfilaires dégénèrent chez ce triatome. Nous n'avons jamais observé l'infestation des tubes de Malpighi.

(1) *Bull. Soc. Path. exot.*, XXIX, 1936, p. 1111.

SUR DEUX CAS D'INTOXICATION MORTELLE PAR LE TETRACHLORURE DE CARBONE

Par D'ANELLA et TOURENC

Comme suite à l'article « Fièvre jaune et tétrachlorure de carbone » de HABERT, paru dans le *Bulletin de la Société de Pathologie exotique* du 7 juillet 1937, nous croyons intéressant d'y joindre deux observations personnelles :

Premier cas. — Il s'agit d'un fonctionnaire indigène en service à Yaoundé (Cameroun), de 34 ans environ, qui s'est présenté à la consultation le 21 juin 1937 pour coliques et diarrhées, dont les selles contenaient des œufs de trichocéphales.

Traitement antihelminthique par ingestion de 3 cm³ de tétrachlorure de carbone et du sulfate de soude.

Le surlendemain, apparition d'un ictère qui progresse rapidement avec vomissements bilieux.

Hospitalisé le 24 juin 1937 (trois jours après), il présente à notre examen :

Un ictère foncé ; se plaignant de douleurs lombaires et à l'hypocondre droit. Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord des fausses côtes, il est douloureux à la palpation et surtout à la percussion.

Pas de fièvre. Pouls lent, bien frappé.

Emission d'une petite quantité d'urine contenant 3 g. d'albumine.

Hoquet tenace, rebelle aux antispasmodiques.

Le Directeur du Service de Santé prévenu de ces faits examine le malade, écarte le diagnostic de fièvre jaune et émet l'hypothèse d'une intoxication.

Dans la nuit du 27, diarrhée continue, non sanglante, fortement bilieuse. Hémorragies bucco-pharyngées.

Le 28, l'état général décline rapidement : prostration, hoquet incoercible, le pouls reste bien frappé.

Anurie le 29, cependant que persiste la diarrhée bilieuse.

Pas de fièvre durant toute la durée de la maladie.

Décès le 1er juillet.

Les examens cliniques et histo-pathologiques nous ont donné les résultats suivants :

Analyse du tétrachlorure de carbone ingéré (Pharmacien-Lieutenant-Colonel PEIRIER) :

Tétrachlorure de carbone altéré et contenant de l'oxychlorure de carbone.

Prélèvement de foie (examen pratiqué par l'Institut Pasteur de Paris) :

Pas de graisse, dissociation discrète, cirrhose en larges foyers. Pas de nécrose cellulaire du type amaril, macrophages chargés de pigment ocre, infiltration diffuse, canaux biliaires contractés et irrités. Hépatite chronique et probablement néphrite toxique. Fièvre jaune à écarter.

Deuxième cas. — Indigène de 30 ans environ, entre à l'Hôpital Indi-

gène de Yaoundé (Cameroun) après évacuation d'un Dispensaire proche pour *ictère grave*.

L'affection a débuté six jours avant son hospitalisation, le lendemain de l'absorption de 3 cm³ de tétrachlorure de carbone pour trichocéphalose.

A l'*entrée*, le tableau clinique est le suivant : Ictère foncé, vomissements bilieux. Diarrhée continue à selles liquides, bilieuses.

Asthénie extrême. Rachialgie, points douloureux épigastriques.

Urines rares (100 g. en 24 heures), très foncées, teinte porto-albumineuse (0 g. 75 à l'entrée).

Pas de fièvre. Pouls bien frappé.

Foie de volume normal, non douloureux, grosse splénomégalie.

Les 8, 9 et 10 le tableau clinique ne varie pas. A noter seulement le 9 une élévation de température à 38° ; le 10 septembre la température est à 37°, pouls à 92 toujours bien frappé.

Décès dans la nuit du 10 au 11.

L'examen histo-pathologique pratiqué sur un fragment de foie et de rein prélevés a donné les résultats suivants (Institut Pasteur de Paris) :

Foie : très peu de graisse, dissociation uniquement due à la cirrhose et à une infiltration leucocytaire très accusée : pas de nécrose cellulaire, surcharge biliaire sous forme de grains et de larges flaques, hyperplasie et déformations nucléaires. Hypertrophie des cellules de Kuppfer, pigment noir abondant dans les vaisseaux sanguins dilatés, pas de lésions épithéliales des canaux biliaires.

Rein : dégénérescence granuleuse des tubes contournés s'étendant à de larges plages et nombreux cylindres hématiques, sclérose interstitielle accusée, pigment noir, abondants glomérules ou parfois œdème et réaction endothéliale.

Hépato-néphrite : épisode aigu terminal *non amaril*.

Pour conclure : Le tableau clinique, présenté par ces deux malades, de l'intoxication par le tétrachlorure de carbone traduit une atteinte hépato-rénale d'allure infectieuse. Il était utile d'en connaître les manifestations en pays d'endémicité amarile pour éliminer toute cause d'erreur possible (1).

(1) *Note du Médecin-Colonel* Lefèvre, *Directeur du Service de Santé du Cameroun.*

A la suite de ces décès la note suivante a été adressée à tous les Médecins.

Plusieurs cas d'intoxication par le tétrachlorure de carbone viennent d'être publiés dans le *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*

Deux cas analogues avec issue fatale ont été récemment observés au Territoire.

L'intoxication se manifeste par les signes d'un ictère grave avec vomissements bilieux, oligurie, albuminurie, simulant une atteinte de fièvre jaune.

L'analyse d'un échantillon de tétrachlorure de carbone faite à la Pharmacie de Douala a donné les conclusions suivantes :

Tétrachlorure de carbone altéré et contenant de l'oxychlorure de carbone (phosgène).

En conséquence, l'attention de tous les Médecins est attirée sur les dangers que peuvent présenter certains échantillons de tétrachlorure de carbone particulièrement quand il s'agit de produit ancien et de flacons depuis longtemps entamés.

La constatation chez un malade d'une insuffisance hépatique ou rénale manifeste est une contre-indication absolue à l'emploi de ce médicament.

ICTÈRE ET ABCÈS DU FOIE

Par P. HUARD, L. DÉJOU et HACH

La suppuration hépatique s'accompagne souvent d'un certain degré de subictère. DUTROULAU désignait ce « teint jaune paille » particulier aux hépatites par l'épithète de « pâleur ictérique », et se refusait à donner à cette coloration le nom d'ictère. De même, BERTRAND et FONTAN ont fait du « teint patate » un des signes de l'abcès du foie. Ces faits sont communs à toutes les suppurations et CHASSAIGNAC a magistralement décrit cette « teinte particulière que prennent les infectés » en demandant « qu'on ne la confonde pas avec la jaunisse franche ».

L'ictère vrai est beaucoup plus rare et presque tous les auteurs sont d'accord sur ce point. Le tableau ci-dessous, bien qu'incomplet, permet de s'en rendre compte :

Auteurs	Nombre d'abcès observés	Nombre de cas de jaunisse	Pourcentage
BROUSSAIS.	66	2	3,3 o/o
MOREHEAD	»	»	11 o/o
LOUIS	»	»	16 o/o
ROUIS	155	26	17 o/o
UGHETTI	8	4	50 o/o
BERTRAND et FONTAN	150	1	0,06 o/o
SAMBUC	102	2	2 o/o
IZAR	»	0	0 o/o
HUARD et MEYER-MAY	150	1	0,06

De même, GRALL remarquait que « l'ictère est un syndrome rarement signalé, même par les anciens observateurs à une date où on laisse évoluer l'hépatite et où, par suite, les abcès volumineux étaient fréquemment observés ».

Il peut survenir à toutes les périodes de la suppuration. Dans la statistique excellente de ROUIS, l'ictère s'est produit :

Comme accident du début	2 fois
Consécutivement à ce début, mais avant la suppuration . .	4 —
A l'origine de celle-ci	7 —
Après le début de la suppuration, mais avant la période ultime du mal	10 —
Comme accident ultime	3 —
Total.	26 fois

Les anciens auteurs ne pouvaient expliquer l'ictère que par la rétention. Il peut arriver qu'un abcès a comprimé les canaux excréteurs du foie et la vésicule au point d'empêcher l'écoulement de la bile dans le duodénum ; dans ces cas, la vésicule s'est distendue dans les grandes proportions. Haspel (*loc. cit.*, p. 206) cite un fait de ce genre.

Rogers a raconté l'histoire d'un malade qui présenta un ictère très prononcé, accompagné d'un vaste abcès amibien. La poche comprimait le canal hépatique ; il y avait donc, comme dans les cas d'Haspel, ictère par rétention.

Les recherches contemporaines, en nous montrant l'importance de l'hépatite dans la genèse des ictères, nous ont permis d'envisager d'autres mécanismes. Dès 1906, Sambuc supposait déjà que l'ictère était dû à une lésion ancienne et chronique du foie, surajoutée à l'abcès hépatique dont le rôle devenait ainsi très faible dans le déterminisme de la jaunisse. A cette pathogénie, peuvent se rattacher les observations suivantes :

Observation I (*personnelle*). — *Abcès du lobe droit géant évoluant sous le masque de l'ictère infectieux grave, avec état confusionnel.*

M. N..., mulâtre de 30 ans, est admis à l'Hôpital du Camp Jacob (Guadeloupe) le 10 juin 1935 pour ictère grave. La fièvre est élevée (40°) ; les urines rares et albumineuses ; l'état général très mauvais. La maladie a commencé brusquement 48 heures auparavant, avec une allure septicémique. Le malade présente même un état confusionnel inquiétant. Le 11, point douloureux intercostal droit qui incite, malgré le diagnostic, à ponctionner le malade. Il s'écoule du pus hépatique aseptique. Sous anesthésie loco-régionale, drainage trans-pleuro-diaphragmatique d'un énorme abcès sphacélique ayant presque complètement détruit le lobe droit. Décès 20 heures après l'intervention.

Hémoculture et autopsie impossibles. Le malade avait reçu 12 g. d'émétine.

Observation II (Rendu). — *Abcès du lobe droit précédé de poussée d'hépatite avec ictère* (*résumée*).

Soldat ayant eu une hépatite probablement amibienne au Tonkin en 1886. En 1887, hépatite et ictère. En août 1895, à la suite d'un bain, pseudo-tuberculose (en réalité poussée d'hépatite avec pleurite). En décembre 1895, abcès du foie drainé par Routier. Guérison.

Observation III (Merklen, Waitz, Allutt et Kabaker). — Soldat ayant eu en Syrie une dysenterie amibienne suivie d'hépatite et d'ictère (1922). De 1922 à 1931 ictères fébriles annuels. En avril 1933, poussée d'hépatite guérie par l'émétine. En juin 1932, abcès du foie stérile drainé. A noter que de 1922 à 1931, le malade a présenté des ictères fébriles annuels.

Observation IV (Carnot et Caroli). — Soldat ayant eu une dysenterie en Alsace en 1914. En 1927, premier abcès amibien, nécessitant 2 interven-

tions. En 1930, 3e intervention sur l'ancienne poche. Ictère post-opératoire. Guérison.

OBSERVATION V. — *Abcès du lobe gauche avec ictère. Intervention. Guérison* (MEYER-MAY *in* HUARD et MEYER-MAY (*résumée*).

C..., 51 ans, admis pour tumeur douloureuse de l'hypocondre gauche à évolution chronique et ictère marqué. Incision. Drainage. Guérison.

Ces quelques faits montrent que les causes de ces ictères sont assez variables, comme la chronologie de leur apparition par rapport à l'évolution de l'abcès. Variable aussi est leur pronostic. SAMBUC considérait que les cas d'abcès où existe l'ictère sont graves et toujours suivis de mort et il en citait 2 cas. Il est facile de montrer que le cas de BERTRAND et FONTAN (obs. 129) et celui de HUARD et MEYER-MAY (obs. 137), furent suivis de guérison à brève échéance.

En réalité, la question reste mal posée. Comme l'a montré FIESSINGER, la gravité de l'ictère ne vient pas de l'intensité de la coloration. Et nombre de ces petits ictères, voire même de teintes subictériques, traduisent un gros abcès occupant tout un lobe, avec un délabrement du parenchyme tel qu'il est incompatible avec la vie.

Ce qu'il faudrait étudier, c'est quelque chose de beaucoup plus général : l'insuffisance hépatique au cours du l'évolution des abcès du foie. Jadis, la recherche de l'urobiline (considérée alors à la suite d'HAYEM comme le pigment du foie malade) a souvent été faite. Et BERTRAND et FONTAN ont d'ailleurs été surpris « de ne la trouver consignée dans aucun des bulletins d'analyses pourtant très soignées » qu'ils ont utilisées pour leur étude, restée classique.

La question devrait être reprise avec les nouvelles techniques (1) de recherches dont nous disposons actuellement. Peut-être, parviendra-t-on alors à comprendre les causes de ces ictères plus rares aujourd'hui, mais dont l'interprétation n'est pas encore satisfaisante.

(1) CADBURY et TOOK-VAN-TING (Studies in the liver function of the Chinese. *Chinese Medical Journal*, 1937) se sont livrés à des recherches de ce genre. Sur 6 cas d'abcès du foie, ils notent 3 cas de jaunisse, 5 cas d'hyperbilirubinémie. La réaction de VAN DEN BERGH était positive dans 4 cas et négative dans 2. L'index ictérique était sensiblement normal 4 fois ; dans les 4 cas, il y avait une rétention excessive de brome sulphaléine. Dans un seul cas, de la bile fut trouvée dans les urines. 4 de ces abcès étaient amibiens ; 2 autres d'étiologie indéterminée.

A PROPOS D'UN CAS DE CHORÉE FIBRILLAIRE DE MORVAN

Par H. JOURNE et M. JOSPIN (1)

Nous avons observé, dans le service de Neuro-psychiâtrie coloniale de l'Hôpital militaire de Marseille, chez un jeune tirailleur sénégalais, un cas typique de chorée fibrillaire de Morvan, affection curieuse et rare, dont les observations publiées sont encore peu nombreuses :

Le nommé Kaba K..., âgé de 24 ans environ, tirailleur originaire de la Guinée française, sert depuis septembre 1935 à Djibouti d'où il est rapatrié sanitaire.

L'interrogatoire, difficile en raison du manque de connaissance de la langue française de notre tirailleur, nous donne quelques renseignements imprécis sur le début de la maladie : au commencement du mois de décembre il aurait présenté brusquement une sensation de fièvre avec frissons répétés ; en même temps serait apparue une éruption non prurigineuse au niveau de l'abdomen et des cuisses.

Nous n'avons pu obtenir de précision sur la durée de ces phénomènes, qui ont nécessité l'entrée à l'infirmerie, puis à l'hôpital de Djibouti, le 2 janvier 1937.

On note alors chez le malade « des douleurs persistantes et des contractions des muscles des membres inférieurs, un amaigrissement considérable ». Le 26 janvier le malade est évacué sur l'hôpital Michel Lévy.

Le 5 février 1937, nous l'observons pour la première fois dans le service de Médecine coloniale de cet hôpital.

Le malade se plaint alors avant tout de *douleurs*, à type de brûlures, prédominant au niveau de la plante des pieds ; il existe aussi des douleurs profondes : osseuses et articulaires. Ces phénomènes douloureux sont d'ailleurs si intenses que le malade réclame constamment des bains de pieds d'eau froide pour calmer ses sensations de brûlures. Notre Indigène traduit ces phénomènes sinon avec une grande richesse d'expressions verbales, du moins par de multiples manifestations de sa mimique anxieuse, par des cris et de l'agitation ; cette agitation est surtout nocturne et si intense que le 15 février le malade est transéaté dans le service de psychiâtrie de l'hôpital, nous notons alors, outre l'agitation motrice et verbale, des phénomènes anxieux ; l'interrogatoire nous révèle quelques hallucinations auditives nocturnes : le malade entend la voix du diable qui lui dit de se lever. Lors d'examens ultérieurs nous avons noté des périodes d'inertie motrice et psychique allant jusqu'à la prostration.

Ainsi chez cet Indigène, qui souffre si intensément et chez qui nous notons un petit syndrome psychique, l'examen va nous révéler d'emblée deux symptômes qui attirent l'attention par leur intensité et leur netteté :

1° *Des contractions fibrillaires* disséminées à tous les principaux

(1) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène coloniales de Marseille le 3 février 1938.

muscles du corps : légères à la face où les muscles des paupières et des lèvres sont cependant intéressés, elles sont beaucoup plus intenses sur les muscles du tronc, et prédominent au niveau des membres inférieurs.

Ces contractions constituées par de « minimes ondulations dues au soulèvement de quelques groupes de fibres, qui serpentent à fleur de peau » apparaissent sans rythme, à tout instant de l'examen, nettement augmentées et provoquées par la percussion des masses musculaires. Les fibrillations semblent être apparues en janvier lors de l'hospitalisation à Djibouti.

2° *Des manifestations cutanées* caractérisées lors de notre examen par une desquamation en petits lambeaux lamelleux, à la face palmaire des mains, et remontant jusqu'aux genoux au niveau des membres inférieurs : cette desquamation aurait commencé à bord du navire, lors du retour en France soit quelques jours avant l'entrée à l'Hôpital Michel Lévy.

De tels symptômes neurologiques et psychiques nous ont fait pratiquer un examen neurologique complet :

Pas de troubles de la *motilité* volontaire et passive, mais il existe une légère hypotonie musculaire généralisée des membres.

La *sensibilité* objective est perturbée seulement pour la sensibilité superficielle dans le sens d'une légère hyperesthésie ; la sensibilité profonde est normale.

La *réflectivité* tendineuse et ostéopériostée montre une abolition complète des deux achilléens et du rotulien gauche. Les autres réflexes des membres supérieurs sont normaux, réflexes cutanés normaux, pas de signe de Babinski.

Pas de signes d'incoordination statique ou dynamique.

Au point de vue mouvements anormaux, il existe des périodes de tremblements intéressant tout un membre ; les contractions fibrillaires n'entraînent, elles, aucun mouvement.

Nous avons déjà noté des troubles trophiques au niveau de la peau, il n'y en avait pas d'autres. Nous n'avons pu en effet noter d'érythèmes sur la peau noire de notre malade, ni troubles sudoraux actuels.

Pas de troubles des réflexes pupillaires.

Pas de troubles sphinctériens.

Nous avons complété l'examen neurologique par *l'étude des réactions électriques* qui a montré :

A droite et à gauche : hyperexcitabilité pour le *grand sciatique* et les muscles de la face postérieure des cuisses.

A droite et à gauche : N. tibial post. : hypoexcitabilité et secousse plutôt lente (R. D. partielle).

Liquide céphalo-rachidien normal au point de vue chimique, bactériologique et cytologique.

Par ailleurs l'*examen général* de ce sujet qui est très amaigri, mais qui ne présente pas d'anémie cliniquement décelable, ni œdèmes, nous montre cependant un *appareil cardio-vasculaire touché* :

Le premier bruit du cœur est assourdi, le deuxième bruit est claqué à l'orifice aortique, et la tension artérielle au Vaquez est de 16-12, avec une tachycardie à 90, mais le pouls est régulier.

A l'orthodiagramme, les diamètres du cœur se sont révélés sensiblement normaux.

Il y a, au point de vue *rénal*, une légère albuminurie à 0 g. 50 0/00 avec élimination correcte des chlorures et de l'urée, l'azotémie étant de 0,36 0/00.

Un examen des selles montre la présence de rares œufs d'ankylostomes. La réaction de BORDET-WASSERMANN dans le sang est négative. Une radiographie de la région dorso-lombaire montre l'intégrité des corps vertébraux.

Evolution. — Nous considérons d'une part l'évolution du syndrome psychique et neurologique, d'autre part celle des phénomènes cardio-vasculaires qui ont dominé à une période de l'évolution le tableau clinique :

1° *Syndrome psychique et neurologique.* — Après l'exacerbation des quinze premiers jours d'hospitalisation nous avons noté, en même temps que la disparition progressive des fibrillations puis de la desquamation et enfin des douleurs, une régression de l'agitation et de l'anxiété. Au début d'avril 1937, soit 3 mois environ après le début de l'affection, plus rien n'existait des signes majeurs du syndrome, mais il persistait néanmoins une abolition des réflexes tendineux.

2° *Syndrome cardio-vasculaire.* — Nous avons assisté à une progression de la tachycardie qui passait de 90 à 100 le 12 février puis à 120 le 20 février, en même temps le pouls devenait petit et la tension artérielle tombait de 16-12 à 12-10 le 23 février ; les bruits du cœur étaient très assourdis. A ce moment nous avons noté, chez notre malade, de la prostration, de la somnolence avec hypothermie (35°6 pendant 2 jours).

A dater du 28 février, il y a régression lente de la tachycardie, la tension artérielle remonte et surtout la différentielle est meilleure, les bruits du cœur sont mieux frappés, la température est normale, il n'y a plus de prostration. Au début d'avril, le pouls bat normalement à 70 à la minute, la tension artérielle est de 15-9 au VAQUEZ.

Le malade considéré alors comme guéri, est rapatrié sur son pays d'origine.

Au point de vue thérapeutique, nous avons fait chez lui :

1° Un traitement symptomatique : toniques cardio-vasculaires et sédatifs nervins.

2° Un traitement anti-infectieux : salicylate de soude intraveineux.

3° Nous l'avons débarrassé de ses ankylostomes.

Antécédents. — Dans les antécédents récents nous signalons qu'en juillet 1936, le malade aurait présenté brusquement des œdèmes généralisés, en même temps qu'une dyspnée d'effort intense.

La guérison serait survenue en une huitaine de jours, mais le malade aurait présenté alors quelques troubles de la marche, avec sensation de parésie des membres inférieurs. Les phénomènes parétiques qui semblent avoir persisté quelques mois n'ont d'ailleurs pas empêché notre tirailleur d'assurer son service.

Il est possible que notre malade ait fait alors un béribéri ; un argument épidémiologique appuie la vraisemblance de ce diagnostic : notre camarade le docteur BERGERET a pu constater à Djibouti, dans les Corps de Troupes, à la même époque, l'apparition de nombreux cas d'œdèmes d'origine béribérique probable.

En résumé, un individu jeune, de race noire, a présenté un syndrome curieux et d'installation rapide caractérisé par des signes neurologiques : contractions fibrillaires disséminées à tous les muscles du corps, algies au niveau des membres, troubles trophiques épidermiques des extrémités ; syndrome caractérisé encore

par des signes psychiques : troubles du sommeil, anxiété, agitation, phénomènes hallucinatoires. L'évolution vers la guérison a été rapide.

Ce tableau clinique ne nous a pas paru tout d'abord entrer dans un cadre nosologique connu. Le docteur Barraux qui vit incidemment ce malade nous orienta vers le diagnostic de chorée fibrillaire de Morvan. La lecture que nous fîmes d'observations récentes publiées sur cette affection si nette et si individualisée ne put nous laisser de doute sur l'exactitude de cette hypothèse.

Cette affection, décrite pour la première fois en 1890 par Morvan, n'a fait l'objet d'aucune observation nouvelle jusqu'en 1930 ; cette année-là, Mollaret (1) publie à la Société de Neurologie une observation qui incita quelques auteurs à rechercher et à identifier cette affection. Une douzaine de cas ont été publiés et MM. Roger et Alliez ont pu en faire une étude complète (2) en 1935.

Nous n'avons donc pas à reprendre ici une étude détaillée de cette affection, mais nous relèverons seulement les points particuliers de notre observation.

Au point de vue *symptomatologie*, celle-ci était riche et quasi complète ; nous n'avons pu constater les érythèmes mais ceux-ci ont pu passer inaperçu étant donné la couleur de la peau de notre malade ; nous n'avons pas noté non plus de crises sudorales, qui ont dû exister vraisemblablement au début de la maladie.

L'abolition des réflexes achilléens et d'un rotulien a été complète et persistante. Alors que, dans les cas antérieurement décrits, cette abolition est inconstante et en tout cas de courte durée. Au point de vue psychique, les signes ont revêtu une teinte assez particulière du fait de l'existence d'hallucinations, mais ces phénomènes hallucinatoires d'ailleurs souvent difficiles à analyser nous ont paru être un symptôme particulièrement fréquent dans les divers syndromes mentaux rencontrés chez les Indigènes.

Nous retiendrons surtout l'intensité des phénomènes cardio-vasculaires, que l'on a signalé jusqu'ici comme des signes secondaires de l'affection.

Comme *circonstances étiologiques*, notre sujet, jeune comme à l'habitude, est de race noire africaine. Nous rapportons ainsi le second cas survenu chez un Indigène (3).

Dans les antécédents des malades atteints de chorée fibrillaire on

(1) P. Mollaret Un cas de chorée fibrillante de Morvan. *Revue neurologique*, novembre 1930.

(2) La chorée fibrillaire de Morvan. *Marseille Médical*, année 1935, p. 333.

(3) Maurice Pohot. *Sud Médical et Chirurgical*, 15 avril 1936.

a signalé en général une infection récente traitée ou non par des agents chimiques.

Exemple : tuberculose pulmonaire traitée par les sels d'or, gale infectée, plaie grave de l'œil, etc...

Or, chez notre malade nous n'avons trouvé aucune infection ; par contre, parmi les circonstances étiologiques, nous pouvons retenir l'atteinte béribérique antérieure, atteinte ayant d'ailleurs laissé des séquelles qui ont à notre avis donné au tableau clinique quelques caractères spéciaux : abolition persistante des réflexes (séquelles polynévritiques) et défaillance d'un cœur ayant présenté antérieurement des manifestations du béribéri humide.

Au point de vue *pathogénique*, notre observation n'apporte pas d'arguments cruciaux pouvant déterminer la physiopathologie du syndrome. Y a-t-il eu chez notre malade un processus d'irritation *mésocéphalique* (centres vaso-moteurs et hypniques, centres sympathiques musculaires) ? En sa faveur plaideraient la diffusion des signes et l'intensité des phénomènes psychiques.

Devons-nous penser, au contraire, à une origine *médullaire* avec atteinte diffuse en hauteur et lésant, sur un même étage : cornes antérieures (fibrillations), cornes postérieures (douleurs) et *tractus intermedio-lateralis* (troubles vaso-moteurs) ?

Cette dernière localisation serait à retenir si nous envisageons l'hypothèse de la fragilisation de l'axe médullaire, par la toxine béribérique. Cette toxine donnerait en effet des lésions à type de neuronite, plutôt qu'une simple atteinte du conducteur (1) et (2).

Quelle est enfin la *nature du processus irritatif* de ces centres mésocéphaliques ou médullaires ?

Etant en présence d'un noir africain, nous avons éliminé la possibilité d'une étiologie syphilitique et surtout trypanique.

Nous devons donc supposer, avec les auteurs qui nous ont précédé dans cette étude, que ce processus irritatif est un virus neurotrope, analogue sinon identique à ceux qui sont responsables d'affections mieux connues telles que l'encéphalite ou la sclérose en plaques, ou encore comparable au virus que l'on suppose être responsable de l'acrodynie, affection de l'enfance que certains symptômes rapprochent de la chorée fibrillaire de Morvan.

(1) Hesnard. Béribéri. *Marseille Médical*, p. 716, année 1926.

(2) M. le docteur Bablet de l'Institut Pasteur a bien voulu nous indiquer l'existence anatomiquement contrôlée des lésions de cornes antérieures dans le béribéri.

RECHERCHES SUR LA RÉPARTITION DES GROUPES SANGUINS CHEZ DIFFÉRENTES RACES DE L'INDOCHINE DU NORD

Note préliminaire : Choix d'une méthode. Valeur de la technique de BETH-VINCENT modifiée par TZANCK

Par H. MARNEFFE

De toutes les techniques proposées pour la détermination pratique des groupes sanguins, celle de BETH-VINCENT est à la fois la plus simple et la plus rapide. Ses résultats sont malheureusement très diversement appréciés : alors que certains auteurs lui reconnaissent une fidélité comparable à celle des procédés les plus complexes (A. PARIS : 1,5 o/oo seulement d'interprétations difficiles, grâce il est vrai à d'importantes améliorations de la technique primitive sur lesquelles nous allons revenir), d'autres lui reprochent des pourcentages d'erreur parfois extrêmement élevés. Aussi à la veille d'entreprendre, en collaboration avec l'Ecole française d'Extrême-Orient, l'étude de la répartition des groupes sanguins chez les diverses races de l'Indochine du Nord, et naturellement tentés par la grande simplicité du procédé de BETH-VINCENT, avons-nous voulu tout d'abord en éprouver nous-mêmes la valeur, en nous plaçant dans les conditions de nos investigations ultérieures. Ce sont les résultats des recherches effectuées dans ce but que nous allons, après un bref exposé technique, rapporter ici.

Préparation des sérums-étalons. — Les sérums-étalons utilisés dans nos déterminations sont prélevés par nous chez des individus de notre entourage, dont nous déterminons préalablement le type sérologique. Ils sont choisis après titrage de leur pouvoir agglutinant vis-à-vis d'une même souche d'hématies *A* et d'une même souche d'hématies *B* ; le taux de l'agglutination varie, selon les sérums, de 1/32 à 1/256 (taux limites d'agglutination *macroscopique*, après une demi-heure à la température moyenne de 25° C.). Les donneurs sélectionnés sont ponctionnés aseptiquement au niveau du pli du coude ; le sang recueilli dans un tube stérile est, après coagulation et décollement du caillot, maintenu à basse température (+ 4° C.) pendant au moins 24 heures (absorption des agglutinines à froid), puis centrifugé au sortir de la glacière. Chaque sérum, réparti en ampoules, est conservé en glacière (entre + 4° et + 10° C.) sans inactivation préalable ni addition d'antiseptique, et utilisé dans un délai de 4 jours au moins et de 30-40 jours au plus.

Technique suivie pour la recherche de l'iso-agglutination. — C'est la technique classique de Beth-Vincent, avec la double modification préconisée par Tzanck, savoir : 1° utilisation, pour effectuer la réaction, d'un carton au lieu d'une lame porte-objet ; le carton facilite la lecture de la réaction et, une fois sec, permet d'en garder indéfiniment un témoin fidèle ; 2° contrôle systématique de la réaction par le sérum *O*, permettant le dépistage éventuel de toute erreur provenant de l'atténuation des sérums-étalons *A* et *B* (A. Paris. *Thèse de Paris,* 1934).

Diviser un carton bristol blanc ordinaire, assez épais pour ne pas se déformer au contact des liquides, et du format d'une grande carte de visite, en trois cases que l'on étiquette de la gauche vers la droite A, B et O. Dans chacune de ces cases déposer une gouttelette de sang du sujet dont on veut déterminer le groupe sanguin (sang frais) ; puis dans la case A déposer, à côté de la gouttelette de sang, une goutte de sérum-étalon *A* d'un volume triple ou quadruple ; dans la case B, une goutte de sérum-étalon *B* ; dans la case O, une goutte de sérum-étalon *O*. A l'aide d'un petit agitateur de verre mélanger intimement gouttelette de sang et goutte de sérum dans chaque case, en formant un carré de 1 à 2 cm. de côté ; prendre soin de bien essuyer l'agitateur avant de passer d'une case à l'autre. Saisir le carton et lui imprimer une série de lentes oscillations. Lorsqu'il y a iso-agglutination on voit, en 10 à 15 secondes au plus, le sang se prendre en masses irrégulières nageant dans le plasma qui se clarifie (aspect classique de la « brique pilée ») ; en cas de réaction négative le sang reste homogène.

Contrôles. — Afin d'éprouver la fidélité de cette technique nous l'avons soumise au double contrôle suivant :

1° Dans une première série d'expériences, chaque groupe sanguin a été déterminé comparativement par le Beth-Vincent sur carton et *par une méthode d'iso-agglutination en tube.* Pour cette contre-épreuve nous avons adopté la méthode recommandée par Moss, Kektoen, Ottenberg, Hirszfeld : mélange à parties égales, dans des tubes à hémolyse, des sérums-étalons dilués à 50 o/o et d'une suspension à 1 p. 20 des hématies à examiner ; lecture macroscopique de la réaction au bout d'une demi-heure à la température du laboratoire (19° à 23° C.).

203 groupes sanguins ont été ainsi déterminés simultanément par les deux méthodes.

2° Dans une seconde série d'expériences, comportant également l'étude de 203 groupes sanguins, nous avons déterminé le groupe de chaque individu en recherchant concurremment l'iso-agglutination de ses hématies par le Beth-Vincent sur carton et *le pouvoir*

iso-agglutinant de son sérum vis-à-vis d'hématies-étalons (sur carton et en tube).

La température ambiante au cours de ces expériences n'a jamais été inférieure à 18°5 C.

Au total 406 contrôles de la méthode de Beth-Vincent sur carton ont été réalisés, dont 175 sur le groupe *O*, 124 sur le groupe *A*, 80 sur le groupe *B* et 27 sur le groupe *AB*. Ils nous ont permis les observations suivantes :

— Dans 402 déterminations (soit 99 o/o) les réactions d'iso-agglutination se sont effectuées exactement selon les modalités et dans les délais indiqués ci-dessus (agglutinations franchement positives, type « brique pilée », ou franchement négatives ; temps maximum d'apparition de l'agglutinat, 10 à 15 secondes), et ont permis de poser *en toute certitude* le diagnostic de groupe.

— Quatre déterminations seulement ont comporté sinon des causes d'erreur réelle, du moins de plus ou moins grandes difficultés d'interprétation. Dans deux cas (un groupe *O* et un groupe *B*) il s'agissait de *pseudo-agglutination* banale, caractérisée par l'apparition au sein des mélanges sérums-étalons-hématies, dans les délais réglementaires, d'un agglutinat atypique à grains très fins, égaux, n'augmentant pas de volume par agitation, offrant en un mot l'aspect « sableux » classique. Dans un autre cas (un groupe *B*) il s'agissait encore d'une pseudo-agglutination, à grains plus gros il est vrai, plus semblables à ceux de l'iso-agglutination vraie, mais *d'apparition très retardée* (plus d'une minute). Au cours de ces trois déterminations la pseudo-agglutination, qui théoriquement pouvait faire porter le diagnostic erroné de groupe *AB*, était aisément différenciable de l'iso-agglutination par un observateur averti. Très difficile était par contre l'interprétation du quatrième cas, où la lenteur d'une iso-agglutination vraie nous fit étiqueter *B* un sang de groupe *AB* ; des essais ultérieurs avec différents sérums démontrèrent que l'erreur provenait non de l'emploi d'un sérum-étalon défectueux, mais *de la résistance anormale des hématies à l'agglutinine anti-A*.

Conclusions

La technique de Beth-Vincent pratiquée sur carton et avec le contrôle systématique d'un sérum *O* donne, dans les conditions de notre expérimentation, 99 o/o de réactions franches, dont la netteté impose le diagnostic du groupe sanguin. Les rares causes d'erreur relèvent pour la plupart de la pseudo-agglutination. Elles seront le plus souvent évitées si l'on prend soin de n'admettre comme agglu-

tinations vraies que celles qui réunissent les trois caractères suivants : rapidité d'apparition (15 secondes au plus), aspect typique de l'agglutinat (« brique pilée »), son augmentation de volume par l'agitation. Grâce au contrôle systématique par le sérum *O* et à l'emploi exclusif de sérums-étalons d'activité éprouvée, la méconnaissance d'une iso-agglutination est un fait exceptionnel, qu'explique l'anormale résistance de certaines hématies aux agglutinines.

La simplicité et la précision de la technique de Beth-Vincent sur carton en font une méthode de choix pour les enquêtes ethnoanthropologiques.

Institut Pasteur de Hanoï.
Service antipaludique.

MÉMOIRES

LA LUTTE ANTIPLASMODIALE. SES FACTEURS HUMAINS

(*Deuxième mémoire*).

Par Ph. DECOURT

Dans le premier mémoire nous avons indiqué que : 1° la lutte antiplasmodiale doit être basée sur l'étude de la géographie humaine ; 2° la connaissance des « faits de mouvements » constitue une des bases de la lutte antiplasmodiale ; 3° la résistance de l'organisme humain règle, en grande partie, la gravité du paludisme ; 4° *l'endémie palustre est d'autant plus grave que la densité de la population est plus faible*, toutes conditions égales par ailleurs bien entendu. Cette notion est **capitale** et nous aurons bien souvent à y revenir. Elle est liée à divers facteurs dont nous nous bornerons à indiquer ici les deux principaux.

a) *Influence du rapport numérique : homme-anophèle.* — Lorsque Ronald Ross découvrit la transmission du paludisme par l'anophèle, il précisa les lois de cette transmission en s'appuyant sur le calcul mathématique. Dans son livre intitulé *Prévention of Malaria* il établit les équations qui régissent le développement du paludisme dans une localité. Ces équations doivent tenir compte d'un grand nombre de facteurs, d'où leur complexité apparente ; mais elles n'exigent pas de connaissances mathématiques particulières pour être comprises. On en trouvera la discussion dans un travail antérieur auquel nous croyons préférable de renvoyer le lecteur pour ne pas trop allonger ce mémoire (1). Rappelons seulement que, d'après ces équations et pour des conditions anophéliennes fixes, le taux du paludisme dans une localité tend vers une limite déterminée par le rapport entre le nombre d'habitants et le nombre

(1) Ph. Decourt, G. Villain, Ch. Marini et R. Dupoux. « Application des calculs de Ross sur la transmission du paludisme à la prophylaxie médicamenteuse mixte », pp. 191-198, *in* « Expériences de prophylaxie collective du paludisme par les produits synthétiques effectuées en Tunisie au cours de l'année 1934. *Arch. Institut Pasteur Tunis*, janvier 1936.

d'anophèles vecteurs de paludisme susceptibles de les piquer (1). Si le nombre d'anophèles descend au-dessous d'un certain chiffre (40 par mois et par habitant d'après les données expérimentales de Ross), le paludisme tend vers zéro. Cette conclusion est parfois désignée sous le vocable de « loi du minimum de Ross ». Inversement, plus ce nombre est élevé, plus le taux du paludisme tend à monter : par exemple s'il y a 100 différents anophèles vecteurs de paludisme par mois et par personne, le pourcentage des paludéens par rapport à la population totale tend vers 60, quel que soit le taux antérieur d'impaludation. Nous avons dit que ces lois étaient valables pour des conditions anophéliennes et humaines *fixes*. Effectivement « les faits de mouvements » humains analysés dans le premier mémoire et les variations anophéliennes modifient les conditions locales. Il en résulte que la courbe épidémiologique doit s'adapter perpétuellement à ces conditions instables; mais elle n'en reste pas moins régie, dans cette adaptation, par les équations de Ross.

Or, de même que le nombre d'anophèles peut varier indépendamment des facteurs humains, le nombre des habitants d'une région peut varier indépendamment du facteur anophélien. On comprend ainsi que, toutes conditions égales par ailleurs, lorsque le nombre des habitants diminue dans une localité, le paludisme tend à y augmenter et par le jeu des surinfestations à s'aggraver, tandis qu'inversement le paludisme tend à diminuer avec l'augmentation de la densité humaine : ceci explique pourquoi le paludisme est toujours peu grave dans les agglomérations urbaines, même lorsque la densité anophélienne y est grande. Nous retrouverons souvent dans la suite l'importance du facteur « densité humaine » dans la lutte antiplasmodiale.

b) *Influence du facteur humain sur le facteur anophélien.* — L'homme, par sa seule présence et par son activité naturelle, apporte de nombreuses modifications à la surface de la terre. JEAN BRUNHES les groupe en trois ordres de faits :

— les faits d'*occupation improductive du sol* : maisons et chemins,

— les faits de *conquête végétale et animale* : cultures et élevages,

(1) Il est à peine besoin de rappeler que les anophèles peuvent être plus ou moins vecteurs de paludisme, cette propriété pouvant d'ailleurs varier pour une même espèce suivant les pays : Ainsi MORIN a montré que *A. maculatus*, vecteur le plus dangereux en Malaisie, l'est pour une raison ignorée, beaucoup moins en Indochine où le vecteur le plus dangereux est *A. minimus*. Dans d'autres régions, il faut tenir compte de l'anthropophilie ou de la zoophilie plus ou moins accentuée des anophèles. Mais ces différences anophéliennes ne changent en rien les lois générales qui découlent des équations de Ross.

— les faits d'*occupation destructive* : dévastations végétales et animales, exploitations minérales.

D'une façon générale, les exploitations minérales et trop souvent les chemins favorisent le développement anophélien. A quelques réserves près (1), les autres faits au premier rang desquels il faut mettre les cultures tendent, au contraire, à le limiter.

Au total la présence de l'homme sur la terre tend beaucoup plus à diminuer le nombre des anophèles qu'à l'augmenter. Aussi, sauf cas exceptionnels et très localisés, *plus la densité humaine et surtout* **plus la densité des cultures** *s'élèvent, plus l'anophélisme tend à diminuer.*

5° *Le « standard de vie » moyen synthétise de nombreux facteurs qui influent sur le développement et la gravité d'une endémie ou d'une épidémie palustre.*

« Nourriture, habitation, vêtement, écrit Jean Brunhes, tels sont les trois fondements essentiels de toute la géographie dite économique ». Nous avons vu l'importance du facteur alimentaire ; on peut lui adjoindre un facteur thérapeutique qui a joué un rôle important en France dans la seconde moitié du XIXe siècle. Les malades se traitent d'autant plus volontiers qu'ils sont plus aisés. L'habitat et le vêtement jouent un rôle non moins grand et représentent un *écran protecteur direct*, vis-à-vis de l'anophèle, dont l'efficacité dépend surtout du standard de vie des habitants : par exemple, la maison protège mieux que la tente (que Jean Brunhes rapproche du vêtement) sauf les jours de grand vent ; la maison blanchie à la chaux mieux que le gourbi de paille. Les populations très aisées enfin se servent volontiers de moustiquaires ou volatilisent dans leur chambre des produits antianophéliens.

L'habitat animal représente un *écran protecteur indirect.* Si les animaux sont logés dans des écuries ou des étables, l'anophèle se porte de préférence vers eux. Au contraire, s'ils sont laissés sans abri, l'anophèle recherche les habitations humaines. L'importance de ce fait est suffisamment connue pour qu'il soit inutile d'y insister ici.

Nous voulons seulement rappeler que les effets des différents

(1) Certaines cultures qui nécessitent une irrigation importante peuvent créer des gîtes anophéliens : par exemple, les rizières (encore ne sont-elles pas toujours dangereuses pour des raisons anophéliennes particulières comme dans les deltas indochinois) ou certaines arboricultures qui réclament la création au pied de chaque arbre d'une petite provision d'eau alimentée par des canaux (oliviers en régions sahariennes, palmiers, dattiers, etc.). L'élevage crée parfois des gîtes anophéliens petits mais nombreux et dangereux. En échange, les animaux détournent en partie les anophèles vers eux et servent ainsi d'écran protecteur pour l'homme.

facteurs qui viennent d'être indiqués s'intriquent et s'additionnent souvent pour expliquer les variations de la gravité palustre, suivant le niveau social de la population considérée.

6° *Dans des régions d'endémies graves, il existe entre le paludisme et la population un* équilibre *dont la rupture entraîne la stérilisation du pays.* Même s'il a été très riche et très peuplé pendant des millénaires, un pays devient désertique ou sub-désertique (moins de 5 habitants au kilomètre carré) le jour où un cataclysme historique : guerre, famine, invasion, grande pandémie, fait baisser la densité humaine au-dessous d'un certain taux qui dépend lui-même des conditions anophéliennes locales. Au-dessous de ce taux, la baisse de densité humaine s'accentue ensuite rapidement et est définitive, bien que la cause déterminante en ait été momentanée : le pays est devenu la proie d'un paludisme tel qu'il ne permet plus l'établissement d'un peuplement humain normal.

La densité humaine ne s'effondre pas toujours brusquement à la suite d'un cataclysme historique. Elle peut aussi baisser progressivement pour diverses raisons et plus spécialement à cause du paludisme lui-même. Dans tous les cas, l'effet est le même.

Si l'on reprend l'ensemble des notions indiquées dans le chapitre précédent, on comprend facilement les raisons d'un pareil bouleversement définitif de la géographie humaine. En effet, une série de cercles vicieux multiplie leurs effets pour aboutir à ce résultat.

Prenons le cas d'une population qui diminue lentement à cause de la gravité même de l'endémie palustre.

a) Sous l'influence du paludisme, la mortalité est grande, surtout dans la population infantile et les naissances deviennent moins nombreuses. Nous avons vu que chez les Moïs, pourtant considérés comme représentant la population indochinoise la plus résistante au paludisme, les naissances étaient moins nombreuses que les décès, malgré une fécondité exceptionnelle. Lorsque le déséquilibre sanitaire ne s'étend pas sur une trop grande surface, il s'y ajoute un phénomène psychologique : une partie de la population fuit le « pays de la mort » pour se diriger vers une région moins gravement atteinte (1). La résultante de ces phénomènes est la suivante : *la densité de la population diminue*, d'où aggravation du paludisme ; à son tour l'aggravation augmente les phénomènes qui en sont la cause.

b) Le paludisme s'aggrave : l'incidence économique ne tarde pas à se faire sentir. Il est un fait bien connu des malariologues, un paludisme grave diminue la qualité des cultures et souvent même

(1) Nous avons observé ce fait avec une particulière netteté dans les régions entourant le lac Kelbia en Tunisie lors de l'épidémie 1932-1933.

lorsque la moisson est prête compromet les récoltes que l'homme n'a plus la force ni le courage de terminer.

Que de fois, à cause du paludisme, avons-nous vu la récolte des olives faite incomplètement ou les moissons se terminer avec un retard tel que le grain était en grande partie perdu! SICART et VILLAIN, décrivant une des nombreuses épidémies du Cap Bon tunisien (celle de 1929) parlent de « bétail et volaille à l'abandon, pillant les récoltes sur les aires de battage sans qu'aucun habitant ait pu rassembler assez de vigueur pour les chasser ou les parquer ». Dans les régions gravement impaludées du Nord-Annam, le rendement des rizières tombe parfois, nous a-t-on dit, au tiers du rendement moyen dans les régions voisines non atteintes. Ceci s'explique aisément quand on songe aux soins continus réclamés par la culture du riz : débilité par une affection grave le paysan limite son travail aux seuls travaux indispensables.

La diminution de la qualité des cultures entraîne une conséquence grave : la *diminution du standard de vie*, souvent même la *sous-alimentation*, phénomènes qui augmentent à leur tour, comme nous l'avons vu, la gravité du paludisme.

c) La densité des cultures et la qualité des soins donnés aux parties cultivées diminuent (1). En outre, l'écran protecteur formé normalement par les animaux devient d'autant moins efficace qu'on laisse le bétail errer plus à l'abandon. Sous ces diverses influences, l'*anophélisme tend rapidement à se développer et à devenir plus directement dangereux* pour l'homme (2).

Ainsi l'on voit une série de cercles vicieux s'enchaîner pour aboutir à une situation sanitaire telle que la dépopulation se poursuit à un rythme de plus en plus rapide et parfois même que les derniers habitants préfèrent fuir les régions où le séjour est devenu mortel.

Pourtant les cercles vicieux peuvent être rompus, soit que des

(1) Comme l'écrivent A. BERNARD et N. LACROIX, « il n'est pas besoin de dégâts *positifs* pour que le sol se dégrade, que les forêts dépérissent, que la vie nomade gagne du terrain : il suffit d'une action négative, il suffit de ne pas agir, de ne pas entretenir les travaux hydrauliques, de ne pas s'occuper des eaux et forêts ».

(2) Aussi paradoxal que cela puisse paraître, la diminution de la densité humaine s'accentue d'autant plus, en général, que le pays était plus peuplé et plus riche de cultures auparavant; en effet, pour être très cultivé, un pays doit posséder beaucoup d'eau et dans les pays tempérés chauds de nombreux canaux d'irrigation ; normalement aussi les faits d'occupation destructive du sol sont d'autant plus nombreux que le pays est plus peuplé : tous ces éléments, d'autres encore se réunissent pour favoriser la pullulation anophélienne lorsque le pays n'est plus suffisamment entretenu par suite de la dépopulation.

conditions météréologiques favorables diminuent suffisamment l'anophélisme pour que le pays reprenne vie avant qu'il soit trop tard, soit que des modifications artificielles apparaissent dans les conditions humaines locales. Nous en citerons des exemples ; mais, dans la règle, *au delà d'un certain taux, le paludisme ne revient pas en arrière.*

Jean Brunhes cite comme exemples d'élargissement du désert et de la steppe : la Syrie, la Mésopotamie, les Turkestans russe et chinois, le plateau de l'Iran, la Mongolie.

Prenons l'exemple de la Syrie. On y constate le fait paradoxal suivant : les populations vivent surtout dans les montagnes rocailleuses et généralement pauvres, délaissant les territoires fertiles. Ceux-ci sont pourtant très étendus et représentèrent un des centres les plus riches, les mieux cultivés de la terre pendant des millénaires : la moyenne et la basse vallée de l'Oronte qui furent opulentes contiennent à peine quelques habitants grelottant de fièvre et le désert syrien s'est annexé au Nord tout un territoire situé entre le Tigre et l'Euphrate que parsèment de nombreux Tells : monticules formés par les ruines des villes antiques qu'y édifièrent des civilisations successives : Hittite, Perse, Grecque, Romaine, Chrétienne et témoins de la splendeur passée de ces régions. On sait que l'invasion arabe fut cause du rapide dépeuplement de ces riches régions. Jean Brunhes attribue la permanence de ce dépeuplement à l'insécurité. Mais celle-ci n'a pas été permanente depuis mille ans ; elle a disparu pendant de longues périodes, spécialement sous les gouvernements turcs d'autrefois. Depuis que la France tient la police de ces régions, les habitants des montagnes Alaouites voisines ne descendent pas vers la vallée de l'Oronte. Ce n'est pas l'insécurité qui maintient le dépeuplement dans ces régions, mais le paludisme qui reste trop grave pour permettre un retour progressif des populations voisines.

7° *L'équilibre peut être rompu en faveur de l'homme contre le paludisme.* Nous avons vu la gravité de la rupture de l'équilibre en faveur du paludisme ; il arrive heureusement aussi des ruptures inverses en faveur de l'homme : c'est ainsi que le paludisme, très répandu en France jusqu'à la seconde moitié du XIXe siècle, a presque disparu en quelques décades malgré la persistance de nombreux anophèles et le danger représenté à la fin de la guerre par le retour des paludéens de l'Armée de Salonique (1). Des faits analogues peuvent être retrouvés en de nombreux pays de l'Europe

(1) Voir à ce propos la très intéressante étude de M. le professeur Marchoux : « Prophylaxie du paludisme. Le paludisme dans les Dombes et en Camargue », n° 10, t. LI, octobre 1929. *Revue d'hygiène.* On y trouvera une étude sur le terrain de plusieurs facteurs analysés ici.

dans les régions dites « d'anophélisme sans paludisme ». La cause en est la résultante de nombreux facteurs dus à l'élévation du standard de vie (dont l'un des plus importants est la zoophilie des anophèles) et la densité des populations. Alors que les régions d' « anophélisme sans paludisme » sont riches, il est intéressant de constater qu'à l'heure actuelle en Europe le paludisme ne correspond pas à des conditions météorologiques particulières ni à un peuplement anophélien particulier mais aux régions les plus pauvres (1).

8° *Un équilibre rompu en faveur du paludisme peut être rétabli au bénéfice de l'homme.* Nous avons indiqué que la rupture de l'équilibre en faveur du paludisme entraîne la stérilisation définitive du pays. Toutefois, il peut arriver que des *conditions impérieuses imposent le repeuplement massif et rapide* d'une région ainsi stérilisée et rétablisse l'équilibre au bénéfice de l'homme. L'afflux rapide de nombreux habitants permet d'atteindre en un temps minimum une densité humaine qui, compte tenu des conditions anophéliennes locales, fait réapparaître des conditions sanitaires plus favorables et qui s'amélioreront ensuite de plus en plus.

Citons-en un exemple, celui de la haute Djezireh, en Syrie : près de la frontière turque, à peu de distance du Tigre qui sépare en cet endroit la Syrie de l'Irak, sont venus se réfugier depuis 1930 un nombre considérable de pauvres gens fuyant pour des raisons politiques divers pays de l'Asie Mineure : Assyro-Chaldéens venus de l'Irak, Kurdes venus de la Turquie voisine, Arméniens, Caucasiens, etc. Au milieu d'un pays désert, il y a quelques années à peine s'est créée spontanément la ville de Kamechlié qui, lorsque nous la vîmes il y a deux ans et demi, avait déjà 12.000 habitants environ et en contiendrait près de 20.000 maintenant. Dès le début ces habitants furent convenablement alimentés, grâce aux bénéfices qu'ils savaient tirer du voisinage d'une frontière qui défendait mal l'entrée de produits soumis à des droits élevés. Forte densité humaine, alimentation suffisante, les conditions favorables à un peuplement en région impaludée furent rapidement réalisées. Fait paradoxal, la campagne se créa, après la ville : dans cette région désertique depuis des siècles, on créa de nombreuses rizières, ce

(1) Il faut aussi tenir compte du fait que la pauvreté de ces régions tient en partie au paludisme, mais le jour où, pour une raison économique ou politique, elles deviennent riches, le paludisme ne tarde pas à régresser ; les exemples en sont multiples. Il est également intéressant de constater que le paludisme en Europe coïncide généralement avec les régions de très grandes propriétés et qu'inversement *le morcellement des propriétés fait régresser le paludisme*. Il y a là un fait qui nous paraît d'une grande importance et que nous n'avons pas encore vu signalé.

qui montre que ni la fertilité du sol, ni l'eau ne manquaient; les villages devinrent de plus en plus nombreux et cette région contient maintenant une population suffisamment importante pour que l'on envisage son autonomie politique. Certes quand nous y passâmes, le paludisme était extrêmement grave, atteignant à peu près 100 o/o de la population, mais les habitants étaient arrivés là parce qu'ils *ne pouvaient pas aller ailleurs*. De plus, dès le début, ils ont pu échapper suffisamment à la misère pour opposer une résistance appréciable à la maladie. Ils ont pu se maintenir dans le pays et y prospérer. La densité de la population et des cultures s'est accrue avec rapidité; le cerle vicieux est non seulement rompu mais inversé.

L'obligation impérieuse qui provoque le peuplement subit d'une région malsaine peut être d'ordre politique comme dans le cas précédent; elle est souvent d'ordre économique, due par exemple à l'ouverture d'une exploitation minérale (exemple : les mines d'étain de Phontiou et de Boneng au Laos).

On a pu voir également le peuplement progressif et lent d'une région; mais alors au prix de quelles hécatombes et grâce à quelle volonté des nouveaux arrivants!

Un exemple bien connu et typique en est fourni par la plaine de la Mitidja. L'assainissement y a été obtenu grâce aux générations successives de colons qui périrent dans cette plaine mais persistèrent dans leur effort malgré tous les dangers et toutes les difficultés. Ils établirent ainsi des cultures et un peuplement assez dense pour faire de cette plaine mortelle une des plus riches et des plus saines de l'Algérie actuelle. L'assainissement de la région de Versailles par Louis XIV est du même ordre; mais on sait combien il coûta de morts par paludisme.

De tels cas ne sont pas absolument rares dans l'histoire de la colonisation antique et moderne. *La volonté tenace* qui apparaît dans l'esprit du colon devant des terres nouvelles représente l'élément qui rompt le cercle vicieux. Mais, malgré des efforts prodigieux, les tentatives ne sont pas toujours couronnées de succès. Ce fut le cas par exemple pour les essais de colonisation tentés vainement par des empereurs annamites sur les plateaux Moïs, bien avant l'établissement du protectorat français, ou les tentatives des moines de Cluny et de Citeaux dans la campagne romaine (1).

Un type de peuplement progressif donne pourtant des résultats

(1) Il est intéressant de lire à ce propos le remarquable travail de Anna Celli-Fraentzel : « Comment la Gaule civilisée par Rome se dévoua à l'assainissement de Rome au Moyen Age et dans les Temps Modernes » (*IIe Congrès Intern. du Palud.*, t. II, pp. 45-92).

assez satisfaisants : nous pourrions l'appeler *le peuplement en bordure*. Par exemple én Annam, à la limite des régions très peuplées se produit une extension progressive des cultures : chaque année on voit un petit mamelon nouveau planté, une petite vallée qui vient d'être récemment cultivée ; le paysan annamite qui ne peut aller s'installer 20 km. plus loin à cause du paludisme gagne cependant du terrain dans ces mêmes régions. Si l'on voulait bien nous permettre cette métaphore, nous serions tentés de dire que le paysan de ces régions *pousse ses cultures devant lui* comme un bouclier qui lui permet d'affronter des régions qu'il n'aurait pu aborder autrement.

*
* *

Nous voyons maintenant quels sont les deux problèmes principaux qui découlent des constatations précédentes : 1° Dans un pays déjà peuplé mais impaludé, comment peut-on rompre l'équilibre en faveur de l'homme et entraîner ainsi la disparition progressive du paludisme ? 2° Dans un pays fertile stérilisé par le paludisme comment rétablir un peuplement humain avec la certitude que l'effort ne sera pas vain et sans appuyer cet effort de l'hécatombe qui accompagna toutes les tentatives de cet ordre jusqu'à maintenant ?

Pour résoudre ce dernier problème, le plus difficile sans conteste, il faut tenir compte à la fois du danger représenté par le défrichement qui exacerbe toujours le paludisme et des possibilités financières (qui sont le plus souvent budgétaires) de l'assainissement.

On ne peut qu'admirer l'effort de l'Italie pour la « bonification » de ses terres impaludées. Mais pour 2.205.000 hectares bonifiés et 2.901.000 hectares dont la bonification est seulement commencée, les dépenses atteignent déjà environ 16 milliards de francs (1). L'installation de 1.000 habitants revient à 5 millions de francs environ.

Même en tenant compte des frais d'installation qui ne sont pas en rapport direct avec l'assainissement, on est obligé de se rendre compte que les méthodes de bonification italienne sont inapplicables dans la très grande majorité des cas, spécialement aux colonies.

D'une façon générale, pour des pays situés hors d'Europe, nous estimons que les frais totaux d'assainissement ne doivent pas dépasser 200.000 francs par 1.000 habitants définitivement installés, dans une région auparavant stérilisée par le paludisme, pour

(1) On trouvera les documents concernant ces travaux dans : *La Bonification intégrale en Italie*, par BARALELLI (Florence, août 1937).

que cette installation soit possible par un gouvernement. C'est ce problème que nous nous sommes efforcés de résoudre et les essais effectués jusqu'à présent dans des pays très différents sur les bases que nous avons antérieurement indiquées nous ont montré non seulement qu'il peut être résolu mais qu'il peut l'être avec des dépenses très inférieures à celles que nous nous étions fixées comme limite.

Dans ce travail d'assainissement bien entendu lutte antiplasmodiale et lutte antianophélienne doivent se combiner, l'une permettant l'établissement progressif de l'autre. Mais alors que les principes de la lutte antianophélienne varient considérablement avec les conditions locales, la lutte antiplasmodiale doit reposer sur les bases très précises que nous nous sommes efforcés de dégager. Dans un prochain mémoire, nous analyserons les « directives générales de la lutte antiplasmodiale ». L'étude préalable de ses facteurs humains permettra d'en dégager beaucoup plus facilement les principes (1).

BÉRIBÉRI, DÉSÉQUILIBRE ALIMENTAIRE ET FERMENTATIONS INTESTINALES.

Par A. GERMAIN, A. MORVAN et R. BABIN

Si la carence en vitamine B est nettement à la base de certains béribéris, il semble que dans beaucoup d'autres cas, comme LECOQ l'a montré expérimentalement, ce syndrome puisse être réalisé, en dehors de toute privation vitaminique, par un simple « déséquilibre alimentaire » : proportion exagérée de glucides dans la ration et surtout production en excès dans l'intestin d'acides de fermentation, lactique en particulier, qui débordent la barrière hépatique et imprègnent les tissus, entraînant une mauvaise utilisation, un « gaspillage » des vitamines B, ingérées cependant en quantité suffi-

(1) En dehors des références déjà citées, on consultera avec intérêt :

Entretiens sur le paludisme et sa prévention en Indochine, par HENRY G. S. MORIN ; Le paludisme dans les deltas (Recueil de Mémoires publiés sous la direction de M. le professeur G. PITTALUGA). *Archives roumaines de Pathologie expérimentale et de Microbiologie.* — Les travaux de FARINAUD et MOREAU, *in* premier et deuxième. *Voyage International d'Etudes malariologiques de la S. D. N. en Indochine française* (Saïgon, 1936 et 1937).

Dans notre mémoire précédent, p. 66 en note, les deux centres donnés en exemple s'opposent : Ha-Giang étant donné comme type de paludisme grave. Cette précision est apportée pour éclairer le texte dont le sens a pu paraître ambigu.

sante. Nous rapportons ici une observation clinique qui nous semble confirmer entièrement cette conception.

OBSERVATION. — F. P..., 28 ans, brigadier-chef au 11e régiment d'artillerie coloniale, entre à l'hôpital Maritime de Lorient le 22 mai 1937, en observation pour « œdème généralisé et anémie ». Il est depuis 8 jours dans cette ville, en permission de fin de campagne faisant suite à un séjour de 2 ans à Dakar.

Le début de la maladie actuelle remonte à 3 mois : fin février 1937, les pieds enflent en fin de journée, surtout après un travail assis prolongé, mais le gonflement disparaît par le repos au lit ; en même temps, faiblesse et fourmillements des membres inférieurs. F. P... ne passe pas la visite et on le rapatrie le 2 mai 1937 en fin de séjour Pendant le voyage de retour vers la France, l'œdème des pieds devient permanent et gagne progressivement les jambes, les cuisses, les organes génitaux, l'abdomen ; la faiblesse des membres inférieurs s'accentue. Le malade arrive à Lorient le 14 mai. A partir du 18, l'œdème s'étend à tout le corps et la force musculaire des membres supérieurs diminue à son tour. F. P... à aucun moment n'a suivi de régime particulier.

Dans ses antécédents personnels on note, à l'âge de 6 mois, une diarrhée sévère qui passe à la chronicité et dure jusqu'à 9 ans, entraînant une insuffisance marquée du développement : à 16 ans, F. P... ne mesure que 1 m. 37 et ne pèse que 37 kg. Il conserve l'intestin fragile jusqu'à 18 ans, et même depuis lors fait facilement de la diarrhée, en particulier à la suite de l'ingestion de féculents.

Il s'engage à 20 ans (taille : 1 m. 70, poids : 60 kg.), fait une première campagne coloniale de 2 ans 1/2 en Chine (1930-1933), pendant laquelle il ne contracte ni paludisme ni dysenterie.

Deuxième campagne coloniale en A. O. F. en 1935 : il arrive à Dakar en avril. Pas d'accès palustres. Mais, au début de novembre, il ressent une faiblesse des membres inférieurs avec sensation de lourdeur et fourmillements, et un léger œdème des pieds apparaît, d'abord vespéral, fugace, puis permanent. Le malade est hospitalisé le 13 novembre avec le diagnostic de « polynévrite éthylique sur terrain paludéen ». Il sort de l'hôpital le 23 décembre, avec un congé de convalescence de 20 jours, à passer à Gorée ; les pieds ne sont plus enflés, seule persiste une certaine faiblesse des membres inférieurs, qui disparaît fin janvier 1936. Le malade cependant nous affirme qu'il ne faisait pas de réels abus de boisson à Dakar, ne prenant que 1 l. 1/2 à 2 l. de bière par jour et un quart de vin à chaque repas, rien d'autre, comme en France. Par contre il mangeait beaucoup de pommes de terre, de pâtes, de bananes, pas de riz, peu de viandes (presque uniquement de conserve), peu de légumes verts frais, peu de fruits en dehors des bananes. Il avait d'une façon constante une à deux selles pâteuses par jour et quelquefois de petites débâcles.

Le reste de l'année 1936 se passe sans incident. Mais en février 1937 réapparaissent l'œdème et la parésie des membres inférieurs, qui nous amènent à la maladie actuelle.

Pas de passé vénérien.

Rien à relever dans les antécédents héréditaires.

A l'examen du malade, on est d'abord frappé par l'existence d'un œdème considérable, généralisé à tout le corps. La face est bouffie et pâle, les conjonctives décolorées. Les membres inférieurs sont cylin-

droïdes, les organes génitaux énormes, l'ombilic a disparu, la paroi du tronc est infiltrée, surtout aux lombes. Aux membres supérieurs l'œdème est moins accentué et prédomine à la face interne des bras et au dos des mains. C'est un œdème blanc, indolore, un peu ferme, surtout au niveau des membres inférieurs et de l'abdomen, mais gardant le godet. Hydarthrose légère des deux genoux.

Diminution marquée de la force musculaire segmentaire au niveau des membres inférieurs, diminution légère au niveau des membres supérieurs. Démarche incertaine, mais possible sans canne, course et accroupissement impossibles (compte tenu de la gêne mécanique de la flexion des membres du fait de l'œdème).

Aucun trouble subjectif actuel de la sensibilité. Objectivement on ne décèle aucun trouble net de la sensibilité superficielle. Douleur à la pression des masses musculaires des mollets et des cuisses.

Abolition complète des réflexes ostéo-tendineux des quatre membres. Réflexes cutanés normaux. Pas de BABINSKI. Pupilles égales, réflexes normaux à la lumière et à l'accommodation-convergence.

Pas de troubles sensoriels.

Aucun signe de la série cérébelleuse.

Langue très légèrement saburrale. Appétit conservé. Deux selles pâteuses épaisses quotidiennes.

Léger degré d'ascite libre.

Foie dans ses limites, rate non percutable.

Légère gêne pour la respiration profonde, toux minime, expectoration muqueuse très peu abondante. Râles sous-crépitants fins aux deux bases, avec submatité, diminution des vibrations et du murmure, surtout à droite. Une ponction exploratrice à cette base ramène un liquide citrin, à RIVALTA négatif. Un examen radiologique (Dr LE GALLOU) montre une opacité homogène dense du tiers inférieur de la plage droite, à limite supérieure horizontale dans toutes les positions, et présentant le phénomène du flot (type hydrothorax) ; à gauche, diaphragme flou, peu mobile, légère opacité de l'extrême base, et opacités floues dans le tiers moyen du champ, presque confluentes, que nous interprétons comme étant d'origine œdémateuse.

Bruits du cœur bien frappés, réguliers, mais accélérés, à 90. T. A. au PACHON-GALLAVARDIN : Mx = 14 ; My = 9 ; Mn = 8 ; I. o = 4. Réflexe oculo-cardiaque normal (90 avant compression, 78 après).

Urines diminuées, 700 à 800 cm³ par jour, sans albumine.

Apyrexie. Asthénie marquée.

Le malade mesure 1 m. 72, pèse 85 kg.

Nous le laissons au régime ordinaire et nous pratiquons divers examens de laboratoire.

Sang. — 3.490.000 G. R., 4.400 G. B., poly. neutro. 68, éosino. 2, baso. 0, lympho. et moyens mono. 24, monocytes 6 o/o, hémoglobine 75 o/o, réaction de CHORINE = 4, de TRENSZ = 25, VERNES Σ = 0, WASSERMANN et MEINICKE négatifs. VERNES-résorcine = 20.

Urée = 0 g. 18 (à l'hypobromite), cholestérol = 1 g. 30, chlore globulaire = 2 g., chlore plasmatique = 3 g. 72, albumines totales = 55 g., sérine = 25 gr., globuline = 30 g. o/oo, rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 0,83$, glycémie = 0 g. 90 o/oo.

Selles. — Acides de fermentation = 30 cm³, bases amino-ammoniacales = 4 cm³ 4. exprimés en centimètres cubes de solution normale, pour 100 g. de matières. Examen parasitologique négatif.

Urines. — 850 cm³ en 24 heures, D = 1.020, pH = 6,2, urée = 14 g., acide urique = 1 g. 10, chlorures = 10 g., acide phosphorique = 1 g. 50, o/oo ; ni albumine, ni sucre, ni sang, ni pigments biliaires ; urobiline anormale ; indican anormal ; acides organiques = 70 cm³ o/oo, exprimés en centimètres cubes de solution normale ; coefficient de MAILLARD = 0,11.

Liquide pleural. — Cytologie panachée (lympho., mono., cellules endothéliales), pas de germes, albumine = 17 g. o/oo ; la culture sur milieu de LŒWENSTEIN sera négative après 75 jours d'étuve, l'inoculation au cobaye sera négative.

Nous faisons également quelques épreuves fonctionnelles : phénolsulfonephtaléine = 65 o/o en 70 minutes, rose bengale = 3 à 4, galactosurie provoquée normale.

La détermination de la réserve alcaline donne le chiffre de 61 volumes.

L'examen électrique montre une simple diminution de l'excitabilité faradique et galvanique des muscles et des nerfs des membres inférieurs, sans R. D. Nous regrettons de n'avoir pas pu déterminer les chronaxies des différents muscles.

La ponction lombaire donne un liquide céphalo-rachidien normal : 0,8 lympho. par millimètre cube, albumine = 0 g. 25, sucre = 0 g. 55 o/oo, VERNES Σ = 0, benjoin colloïdal négatif.

L'état du malade, pendant cette première semaine d'observation et d'examens, sans régime particulier, sans traitement, reste tout à fait stationnaire.

A partir du 29 mai, nous supprimons de la ration tous les aliments à taux glucidique important et administrons chaque jour sous-nitrate de bismuth et kaolin ââ 20 g. en 4 prises.

Dès le 31 mai le volume des urines de 24 heures commence à augmenter, atteint 1.500 cm³ le 2 juin, monte progressivement jusqu'à 5.800 cm³ le 10, reste à 5.100 cm³ le 11, à 5.000 cm³ le 12, puis baisse doucement, pour se maintenir en moyenne entre 1.500 cm³ et 2.000 cm³ à partir du 20 juin. Concurremment les œdèmes fondent à vue d'œil : de 85 kg. au départ, le poids passe à 59 kg. 800 le 20 juin, soit une perte de 25 kg. en trois semaines, puis il remonte un peu, pour rester désormais stationnaire aux environs de 61 kg.

En même temps que les œdèmes sous-cutanés, l'hydarthrose des deux genoux, l'ascite et l'hydrothorax se résorbent très rapidement ; les râles humides de la base gauche disparaissent le 14 juin, ceux de la base droite le 18 juin.

Cette fonte des œdèmes permet de constater une amyotrophie accentuée des membres inférieurs, avec hypotonie élective des quadriceps et des muscles de la loge antéro-externe des jambes.

Les selles, moulées à partir du 16 juin, donnent à l'analyse chimique des chiffres normaux : acides de fermentation = 16 cm³, bases amino-ammoniacales = 3 cm³, exprimés en centimètres cubes de solution normale, pour 100 g. de matières. L'analyse des urines correspondantes donne : volume en 24 heures = 2.700 cm³, pH = 5.8, urée = 5 g., chlorures = 11 g. o/oo, ni albumine, ni sucre, urobiline et indican normaux, coefficient de MAILLARD = 0,067. Sang : albumines totales = 78 g., sérine = 56 g., globuline = 22 g. o/oo.

Cependant la polynévrite s'améliore peu à peu : la force musculaire fait de rapides progrès, surtout aux membres supérieurs, la démarche

devient plus assurée, l'asthénie disparaît, les muscles des mollets et des cuisses perdent leur sensibilité à la pression.

Le bon résultat de l'analyse des selles et des urines et l'évolution clinique rapidement favorable nous incitent à réintégrer avec précaution les hydrates de carbone dans le régime à partir du 20 juin. Cette reprise est très bien supportée.

Un deuxième examen radiologique, le 28 juin, montre la disparition complète de l'image liquidienne de la base droite et des opacités floues de la partie moyenne de la plage gauche ; les coupoles diaphragmatiques sont régulièrement convexes et bien mobiles, les sinus sont libres. En outre, le bord droit du cœur étant maintenant dégagé, on note que la corde DD' est un peu oblique en bas et en dehors, par augmentation légère possible des cavités droites.

Le 1er juillet, la démarche est tout à fait sûre, l'accroupissement facile, seule la course reste pénible ; l'abolition des réflexes ostéo-tendineux des quatre membres persiste. La tension artérielle est en progrès : Mx = 15, My = 9,5, Mn = 7, I. o. = 8. Le pouls se maintient aux environs de 70.

Mais, le 7 juillet, survient une petite alerte : la pesée indique une augmentation de 1 kg. 1/2 dans la semaine écoulée ; le malade accuse une légère asthénie, présente un peu d'œdème malléolaire et a de nouveau deux selles pâteuses quotidiennes. Il avoue « compléter » depuis quelques jours son régime par des pâtisseries achetées en cachette. L'analyse des selles montre une reprise des fermentations, avec élimination urinaire correspondante ; selles acides de fermentation = 25 cm^3 2, bases amino-ammoniacales = 4 cm^3 25, en centimètres cubes de solution normale, pour 100 gr. de matières. Urines : 2.200 cm^3 en 24 heures, pH = 5,8, acides organiques = 26 cm^3 4 p. 0/00 (soit 58 cm^3 en 24 heures), indican fortement anormal, urobiline normale, coefficient de Millard = 0,14. Cet épisode est rapidement jugulé en quelques jours par la reprise d'un régime sévère et l'administration de bismuth-kaolin.

L'amélioration des troubles neurologiques s'accentue. Le 20 juillet, F. P... a recouvré toute sa force musculaire, court sans difficulté ni fatigue. L'amyotrophie a complètement disparu. Mais les réflexes ostéo-tendineux sont toujours abolis. Un orthodiagramme du cœur, à cette date, montre la corde DD' moins oblique en dehors qu'au précédent examen. Les différents diamètres mesurent : H = 13 cm^3 1, L = 13,5, B = 11,4, OD(DD') = 8, VD = 12,2, VG = 8,2. La tension artérielle se maintient à 15-9,5-7, le pouls à 70.

Le malade sort de l'hôpital le 21 juillet, avec un congé de convalescence. Nous lui conseillons de continuer son régime faiblement hydrocarboné.

Il nous revient le 18 août, en excellent état. L'œdème n'a pas reparu, le sujet a beaucoup marché, a fait beaucoup d'efforts sans fatigue particulière. La force musculaire est normale, il n'y a aucun trouble de la sensibilité, aucun trouble trophique. Les réflexes ostéo-tendineux ont réapparu aux membres supérieurs ; aux membres inférieurs les achilléens sont toujours absents, les rotuliens existent, faibles. La tension artérielle est encore améliorée : Mx = 16, My = 9,5, Mn = 7, I. o. = 10. Le pouls est toujours à 70. Les selles sont moulées, chimiquement normales. Les urines sont normales. L'orthodiagramme du cœur ne montre plus d'obliquité de DD'. Les différents diamètres mesurent : H = 13 cm^3 1, L = 12,5, B = 10, OD(DD') = 6,4, VD = 11,7, VG = 7,3.

Le malade est mis exeat le 2 septembre, avec un renouvellement de congé.

En résumé, un soldat colonial de 28 ans, à intestin fragile depuis une diarrhée chronique sévère de l'enfance, fait, au cours d'un séjour en A. O. F., une première atteinte polynévritique discrète des membres inférieurs avec œdème de leur partie distale, qui dure 3 mois (novembre 1935 à janvier 1936), et qui récidive en février 1937, plus accentuée cette fois, s'étendant même au bout de 2 mois 1/2 aux membres supérieurs, et s'accompagnant d'œdèmes généralisés. Il présente en outre une tachycardie à 90, en rapport probable, non avec une névrite du pneumogastrique, étant donnée la persistance du réflexe oculo-cardiaque, mais avec une myocardite discrète, se traduisant par un léger fléchissement tensionnel et, à l'écran, par une petite augmentation des diamètres du cœur, en particulier du cœur droit.

Le diagnostic de béribéri s'impose devant cette polynévrite des quatre membres, associée à une anasarque sans albuminurie et à une atteinte cardiaque légère.

Le paludisme et l'alcoolisme ont été incriminés à la colonie lors du premier épisode polynévritique. Mais la présence actuelle d'anasarque ne cadre pas avec l'hypothèse aussi bien d'une polynévrite palustre que d'une polynévrite alcoolique. D'ailleurs on ne trouve aucune séquelle clinique, hématologique ou sérologique de paludisme. Quant à l'éthylisme, rien ne permet de l'affirmer; il semble que ce soldat n'ait jamais fait de réels abus de boisson ; d'autre part il ne présente pas les stigmates habituels d'un alcoolisme chronique franc, ni pituites, ni tremblement des doigts ; à aucun moment il n'a eu, dans ses membres parésiés, de douleurs à exacerbation nocturne et à caractère plus ou moins hallucinatoire.

Nos camarades de la Marine à Dakar ont eu leur attention plusieurs fois attirée sur des cas analogues, étiquetés un peu hâtivement polynévrite éthylique, chez des sujets ayant des habitudes d'intempérance, mais légères et insuffisantes à expliquer les troubles nerveux. MAURANDY en particulier conclut fermement à du béribéri, et nous sommes tout à fait de son avis. Dans notre cas, le petit alcoolisme, s'il existe, n'a pu jouer qu'un rôle secondaire, favorisant, vis-à-vis du régime déséquilibré, rôle sensibilisateur comparable à celui qu'il joue dans certaines paralysies périphériques par compression.

Le diagnostic de béribéri humide ne fait donc aucun doute.

Plusieurs points intéressants méritent d'être relevés dans cette observation.

Il s'agit d'un sujet à lourd passé entéritique, faisant facilement des épisodes diarrhéiques lors de l'ingestion de farineux : crises très probables de fermentations.

Il a été soumis à Dakar à un régime manifestement déséquilibré, très riche en hydrates de carbone, mais sans riz, et certainement

pourvu de vitamines B en quantité suffisante ; il a eu alors d'une façon constante une à deux selles pâteuses quotidiennes, et parfois de petites débâcles.

Le syndrome béribérique qu'il a présenté a coïncidé avec une abondante production intestinale d'acides de fermentation et a rapidement rétrocédé par la seule correction de ces fermentations : suppression dans la ration de tous les aliments à taux glucidique important et administration d'une médication adsorbante des acides (sous-nitrate de bismuth et kaolin), sans la moindre adjonction de vitamine B.

Que les œdèmes aient très rapidement disparu dans ces conditions, il n'y a là rien de surprenant : on connaît depuis bien longtemps la tendance des hydrates de carbone à fixer l'eau sur les tissus, l'exemple le plus classique en est la dyspepsie des farineux, l'œdème alimentaire des enfants ; et l'on sait qu'il suffit de remplacer le pain par la viande chez de tels sujets pour voir la diurèse augmenter rapidement et les œdèmes fondre.

Mais, chez notre malade, non seulement l'anasarque s'est très vite résorbée en même temps qu'on supprimait le déséquilibre alimentaire et les fermentations intestinales, mais encore la force musculaire est revenue, l'asthénie et la tachycardie ont disparu, les réflexes ostéo-tendineux ont réapparu aux membres supérieurs, ainsi que les rotuliens, atténués il est vrai ; seule a persisté l'abolition des achilléens, mais on sait que l'aréflexie tendineuse est une séquelle très fréquente de la maladie, souvent la seule, à tel point qu'on a pu se baser sur elle dans les enquêtes épidémiologiques pour poser le diagnostic de béribéri fruste.

Nous ne pouvons donc croire à une simple coïncidence entre la guérison clinique et la correction des fermentations intestinales : il y a entre les deux phénomènes un lien évident de causalité.

Il s'agit bien là, à notre avis, d'un béribéri par « déséquilibre alimentaire », et cette observation clinique confirme entièrement la conception de Lecoq qui, expérimentalement, a provoqué chez le pigeon des accidents polynévritiques typiques, tout à fait comparables à ceux de l'avitaminose B proprement dite, par introduction dans la ration de bacilles lactiques, malgré l'administration quotidienne importante de vitamines B.

On sait d'autre part que, dans la polynévrite aviaire par déséquilibre alimentaire aigu d'origine glucidique, Lecoq et Duffau ont mis en évidence une importante imprégnation lactique du tissu musculaire, qu'on ne peut pas ne pas rapprocher de l'imprégnation lactique du tissu nerveux trouvée par Kinnersley et Peters dans l'avitaminose B.

Se basant sur ces faits expérimentaux solidement établis, Lecoq

soutient que le béribéri humain, s'il relève nettement dans certains cas d'une avitaminose B, résulte dans d'autres cas, plus nombreux peut-être, d'un simple déséquilibre alimentaire, en dehors de toute carence vitaminique, par le mécanisme d'une imprégnation acide des tissus. Ce déséquilibre est réalisé en particulier par une production abondantes d'acides organiques de fermentation dans l'intestin, sous l'influence de la flore microbienne acidifiante banale, dont la prolifération est favorisée par une proportion exagérée de glucides dans la ration. Notre observation nous paraît en être un exemple probant.

De tels acides de fermentation, lactique ou dérivés voisins, arrivant en masse au foie, débordent la fonction d'arrêt de cet organe, dont par ailleurs un certain degré d'insuffisance fonctionnelle nous semble affirmé chez notre malade par l'urobilinurie en excès et l'hypoazotémie. Le foie ne suffisant plus à détruire ces acides ou à les resynthétiser en glycogène, ils passent dans la circulation générale, comme en témoigne l'élimination urinaire, et imprègnent les tissus, entraînant un gaspillage des vitamines B, ingérées cependant en quantité suffisante. Cette mauvaise utilisation des vitamines B accentue encore l'imprégnation acide des tissus par l'accumulation des produits intermédiaires de la combustion des glucides.

Est-il étonnant, dans ces conditions, que nous n'ayons pas trouvé chez notre malade une diminution de la réserve alcaline? Expérimentalement, Lecoq et Duffau ont bien observé, dans un cas de déséquilibre glucidique aigu chez le pigeon, une acidose musculaire dès le premier jour, avec baisse de la réserve alcaline seulement vers le 5e jour. A plus forte raison, dans un cas chronique comme celui de notre malade, n'est-il pas logique de penser que les bicarbonates du plasma sanguin ont été économisés par le jeu normal de l'ammonio-phanérèse rénale, à laquelle nous rapportons, bien plus qu'à l'insuffisance hépatique, l'élévation notable du coefficient de Maillard accompagnant l'élimination urinaire de ces acides.

UN CAS DE LEUCEMIE MYELOÏDE CHEZ UN MALGACHE. CONSTATATIONS ANATOMO-CLINIQUES. CONSIDERATIONS ETIOLOGIQUES SUR LES LEUCEMIES COLONIALES

Par G. MOUSTARDIER (1)

Les leucémies coloniales, si l'on se réfère aux cas publiés, paraissent rares et encore peu connues.

En Indochine Lavau et Massias en ont publié une dizaine de cas ; en Afrique, Nogue et M. Leger ont publié le premier cas en 1922 et A. Rivoalen et ses collaborateurs ont récemment rapporté cinq cas nouveaux. Aucun autre cas, à notre connaissance, n'a été signalé dans les autres colonies françaises.

A. Rivoalen pense que les leucémies coloniales sont plus fréquentes qu'on ne l'écrit, mais ne fournit aucun argument pour confirmer cette hypothèse.

Blanchard et Toullec, à propos des observations faites en Indochine par Lavau et Massias, ont l'impression que cette splénomégalie peut passer inaperçue dans sa cause étiologique véritable si l'on n'a pas soin de faire un examen hématologique complet.

D'après eux on ne ferait pas assez de numérations de globules blancs au cours des splénomégalies tropicales et on aurait trop de tendance à incriminer le paludisme dans l'étiologie de toutes les splénomégalies chroniques.

Pendant notre séjour à Madagascar où nous avons eu l'occasion de faire au laboratoire d'analyses de l'Institut Pasteur de Tananarive de nombreux examens de sang chez des indigènes, nous n'avons dépisté que ce seul cas de leucémie observé à l'hôpital indigène de Tananarive, grâce à l'obligeance du Médecin-Colonel Besse.

Observation clinique.

J. Sal..., homme de 48 ans, de race betsimisaraka, du district de Mooramanga, entre à l'hôpital indigène le 28 août 1936, en mauvais état général pour douleurs dans l'hypocondre gauche.

Cet homme serait malade depuis 8 mois environ. Il a maigri progressivement et depuis quelque temps il ressent au niveau de l'hypocondre

(1) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène coloniales de Marseille, le 3 février 1938.

gauche une douleur permanente exagérée par les efforts et par la marche.

Il n'a jamais eu de fièvre mais depuis quelques mois il se trouve très fatigué et très déprimé physiquement.

A l'examen on constate qu'il s'agit d'un homme amaigri, au facies pâle et aux lèvres décolorées, qui accuse un degré d'asthénie considérable et se plaint de douleurs spontanées et continues dans la région splénique avec irradiations vers l'épigastre.

Son abdomen est souple et distendu au niveau de l'hypocondre gauche par une rate facilement palpable dont on sent nettement le bord antérieur tranchant et coupé d'incissures. Sa surface est dure et bosselée et son pôle inférieur descend jusqu'au niveau de l'ombilic. A part les douleurs spontanées à irradiations épigastriques, la palpation profonde provoque des douleurs très vives.

Le foie est légèrement hypertrophié. Il n'y a pas d'ascite. On note seulement un peu de gargouillement au niveau de la fosse iliaque gauche. Le malade accuse des altérations de constipation et de diarrhée.

On note une micropolyadénopathie inguinale bilatérale, non douloureuse et sans adhérence, à l'exception de toute autre atteinte ganglionnaire.

Le cœur est normal : seul le premier bruit mitral est légèrement vibrant.

Le pouls est petit ; il bat 80 fois par minute.

La tension artérielle est basse, elle est de 9×6 au VAQUEZ-LAUBRY.

Rien à signaler aux poumons.

Du côté du système nerveux on constate une abolition complète des réflexes tendineux achilléens et rotuliens et des réflexes cutanés abdominaux. Pas de signe de BABINSKI.

La force motrice est très diminuée aux membres inférieurs et il existe un léger degré de parésie.

On note une diminution importante de l'acuité visuelle avec photophobie mais sans troubles pupillaires et un certain degré de surdité bilatérale sans lésions locales avec une tendance très nette aux vertiges.

Ce tableau clinique évolue avec un état subfébrile oscillant entre 37° et 38°.

Les urines sont troubles avec un sédiment important et contiennent 0 g. 90 d'albumine par litre.

L'azotémie est de 1 g. 80 o/oo.

Les examens de sang pratiqués au Laboratoire de l'hôpital indigène ont donné les résultats suivants :

Anisocytose. Poïkilocytose. Polychromatophilie.

Globules rouges	2.320.000
Globules blancs	195.000
Taux hémoglobine	40 o/o
Valeur globulaire	0,9

Formule leucocytaire :

Poly neutrophiles	60
Poly éosinophiles	3
Grands et moyens mono	12
Lymphocytes	12
Myélocytes	13

Présence d'hématies nucléées.

Recherche des hématozoaires : négative.

Au point de vue sérologique :

Bordet-Wassermann (Hecht-Levaditi) : négatif.

Vernes-péréthynol : o.

Vernes-résorcine : 65.

Nous avons pratiqué nous-même une nouvelle formule leucocytaire qui a donné les résultats suivants :

Polynucléaires neutrophiles	59 o/o
Polynucléaires éosinophiles	2 »
Monocytes	1 »
Moyens mononucléaires et lymphocytes. .	3 »
Métamyélocytes neutrophiles	6 »
Myélocytes neutrophiles	15 »
Myélocytes éosinophiles	5 »
Formes jeunes indifférenciées	9 »

La proportion des hématies nucléées est de 2 o/o par rapport aux chiffres des leucocytes.

La recherche des hématozoaires pratiquée à plusieurs reprises et lors du clocher thermique à 39° a toujours été négative.

Evolution. — Un traitement symptomatique contre l'anémie ayant été seul institué le malade a décliné progressivement en présentant de la surdité bilatérale presque totale, des vertiges et de la photophobie.

La température a oscillé entre 37° et 38° avec un seul clocher thermique à 38°9 le 5 septembre.

Brusquement le 11 septembre le malade a eu une céphalée brusque et a présenté une dyspnée *sine materia* avec somnolence et est mort le 12 septembre après quelques heures d'un délire tranquille sans agitation.

Autopsie. — Une autopsie rapide faite quelques heures après la mort a permis les constatations suivantes :

Rate grosse, dure et bosselée pesant environ 2 kg.

Foie légèrement hypertrophié et mou.

Ganglions inguinaux petits et durs.

Des fragments de ces organes ont été prélevés pour une étude histologique et nous regrettons vivement que l'assistant indigène qui a pratiqué l'autopsie n'ait pas pensé à prélever des fragments d'autres organes car cela nous aurait permis de faire une étude histologique plus complète et plus instructive.

I. — Constatations anatomo-cliniques.

1° *Au point de vue histologique* il nous a paru intéressant de faire une étude assez détaillée de ce cas de leucémie ayant évolué sans aucun traitement car nous devions trouver des lésions absolument caractéristiques décrites déjà depuis longtemps mais qu'à l'heure actuelle il est assez rare d'observer en France où tous les leucémiques sont traités sérieusement pendant les dernières années de l'évolution de leur maladie.

Voici le résumé de nos constatations histopathologiques :

A. Au niveau de la rate — Il existe une désorganisation structurale. On n'aperçoit que de très rares îlots lymphoïdes. La pulpe blanche a presque entièrement disparu et au niveau de la pulpe rouge la structure cordons de Billroth-sinus n'est plus visible.

Il existe en outre, une sclérose de la capsule qui est très épaissie et des bandes et des îlots scléreux intraspléniques.

a) *Topographie de cette sclérose.*

Cette sclérose est caractérisée par :

1° Un épaississement des cloisons et une atmosphère scléreuse périveineuse ;

2° Des îlots scléreux péri-artériels le plus souvent, avec le reste du follicule sclérosé ;

3° Des îlots non centrés par des vaisseaux et des plages en voie de sclérose.

b) *Etat du parenchyme.*

1° *Au niveau de la pulpe blanche* les quelques follicules visibles apparaissent sous forme de réticulum lâche avec des lymphocytes adultes. La sclérose est envahissante.

2° *La pulpe rouge* est transformée en une sorte de réticulum épais dans les mailles duquel on aperçoit diverses cellules myéloïdes avec de nombreuses cellules jeunes indifférenciées.

Dans certains points les sinus sont mieux conservés et on voit à l'intérieur de leur cavité des amas de cellules myéloïdes. Pas d'infarctus.

En somme les lésions constatées se résument à la sclérose, à la transformation myéloïde et à l'hypolymphopoïèse.

B. Au niveau du foie. — On note de profondes modifications structurales. Les cavités des sinus sont gorgées d'éléments cellulaires de la série myéloïde avec de très nombreuses cellules jeunes : myélocytes et cellules jeunes indifférenciées.

Dans les endroits où cet état est très accentué la travée hépatique est atrophiée. On a l'impression, au faible grossissement, d'un îlot à image radié avec prédominance au centre du lobule.

Les travées hépatiques sont profondément atteintes par un processus dégénératif caractérisé soit par l'atrophie dans les zones mentionnées ci-dessus soit par un aspect flou des contours. Il n'y a pas de sclérose.

En somme stase myéloïde sinusoïde avec myélogénèse discrète et phénomènes dégénératifs du parenchyme hépatique.

C. Au niveau du ganglion. — On note la même désorganisation structurale que dans la rate : disparition des follicules lymphoïdes et des cordons lymphoïdes alternant avec les sinus.

Cette transformation tient d'une part à la sclérose collagène sous forme de bandes ou d'îlots souvent périvasculaires et d'autre part à la transformation de l'activité histophysiologique du tissu lymphoïde caractérisée par :

a) *Perte de la lymphopoïèse*, le tissu lymphoïde qui persiste apparaît sous forme de réticulum lâche avec cellules du type lymphocyte adulte et avec quelques cellules volumineuses en noyau bourgeonnant de type difficile à classer.

b) *Apparition de l'activité myéloïde* soit sous forme de cavités bordées

par un endothélium sans topographie précise avec des amas de cellules de la série myéloïde, soit sous forme de réticulum dans les mailles duquel sont des cellules myéloïdes à divers stades évolutifs.

En somme, comme dans la rate, sclérose, transformation myéloïde et hypogénèse lymphoïde.

2° *Au point de vue clinique.* — Nous avons observé la période terminale d'une leucémie myéloïde non traitée.

Comme c'est la règle à cette période de la maladie, l'évolution s'est faite avec un état subfébrile oscillant entre 37° et 38° avec un seul clocher thermique à 39°.

J. Olmer et Boudouresques qui ont récemment étudié la fièvre dans la leucémie myéloïde admettent qu'à la période d'état on observe de petits accès fébriles surtout vespéraux et parfois même un état subfébrile continu oscillant entre 37° et 38°.

A la période terminale, Jousset a insisté sur la fréquence de cette fièvre qui peut prendre plusieurs types et dont les principaux, d'après J. Olmer et Boudouresques, sont un type continu avec un plateau thermique élevé et un type pseudo-palustre avec accès à 40° s'accompagnant de frissons et de sueurs.

Cette fièvre s'accompagne le plus souvent de l'apparition d'éléments très jeunes dans le sang circulant et ce serait là le fait essentiel de la poussée aiguë terminale.

Dans notre cas nous pensons qu'il s'est agi d'une poussée aiguë terminale atténuée.

D'une part, l'état subfébrile sur lequel s'est greffé un accès à 39° est en faveur de cette hypothèse. A ce sujet nous regrettons de n'avoir pu prendre la température de ce malade plusieurs fois dans la journée, ce qui nous aurait peut-être permis de déceler d'autres accès de très courte durée signalés chez certains de ces malades (J. Olmer et Boudouresques).

D'autre part, l'apparition d'un nombre assez élevé de formes jeunes dans le sang circulant (9 o/o), l'existence d'une anémie grave et la constatation au niveau de la rate et du foie de très nombreuses cellules jeunes indifférenciées confirment cette hypothèse.

La période terminale des leucémies myéloïdes peut, en dehors de la fièvre et de l'apparition de cellules jeunes dans le sang, qui ne sont pas des éléments constants, se traduire par d'autres manifestations.

A ce titre nous avons observé chez notre malade :

1° *Des troubles oculaires* caractérisés par une diminution très accusée de l'acuité visuelle avec photophobie. Ces complications oculaires ne sont pas rares à la période avancée de la leucémie (Carlotti, Borgeson et Wagener).

Nous n'avons pu préciser le mécanisme de ces troubles oculaires qui peuvent être dus soit à des hémorragies rétiniennes soit à une rétinite leucémique non hémorragique, mais il nous a paru intéressant de les signaler malgré leur imprécision.

2° *Des troubles auditifs* caractérisés par une surdité bilatérale presque complète avec une tendance très nette aux vertiges. Là aussi nous pensons pouvoir incriminer soit des hémorragies labyrinthiques, soit des infiltrations leucémiques au niveau des canaux semi-circulaires ou du labyrinthe.

3° *Des troubles nerveux.* — L'abolition des réflexes ostéo-tendineux sans signe de Babinski et la parésie des membres inférieurs traduisent une atteinte nerveuse. H. Roger et J. Olmer ont montré que les troubles nerveux au cours des leucémies peuvent être soit des troubles neuro-hématiques soit des troubles neuro-leucémiques.

Sans être toutefois trop affirmatif nous pensons que dans notre cas les troubles nerveux constatés peuvent être rapportés à l'anémie grave qui coexistait avec l'état leucémique.

II. — Considérations étiologiques.

Au point de vue étiologique le point le plus intéressant en ce qui concerne les leucémies coloniales est de savoir quel rapport de causalité il peut y avoir entre le paludisme et l'évolution d'une leucémie myéloïde.

Fernet, Ménétrier et Aubertin et récemment encore Aubertin ont insisté sur la fréquence avec laquelle on retrouve le paludisme dans l'anamnèse des leucémiques.

De semblables constatations ont été faites par d'autres auteurs et en particulier par Moster, Rosenow, Weinberg, Bloch et Weil et par Sabrazès.

Rieux considère cette étiologie comme peu probable et base son affirmation sur le fait que le nombre des myéloleucémies n'a pas augmenté en France pendant les mois qui ont suivi la guerre alors que le nombre des paludéens venus d'Orient a été si nombreux.

Decastello a fait remarquer la rareté des leucémies dans les pays d'endémicité palustre.

L'idée qu'ont eu certains auteurs (Rosenow, Fontana, Schupfer, Gamble et plus particulièrement Luccherini) de traiter la leucémie par la malariathérapie n'est pas du tout en faveur de l'étiologie palustre.

F. Blanc, qui a traité récemment cette question, pense que les atteintes massives ou minimes d'un parasite aussi strict du globule rouge que le plasmodium, dont les formes de résistance habitent la rate et la moelle osseuse, peuvent produire des lésions prolifératives

des organes sanguiformateurs et entraîner la formation d'une leucémie, mais, ajoute-t-il, tous les paludéens ne sont pas candidats à la leucémie, seuls pourront le devenir ceux qui sont insuffisamment traités et longtemps soumis à l'infestation.

Mais n'est-ce point là le propre de tous nos indigènes coloniaux, fortement impaludés, soumis à des infestations répétées et la plupart du temps insuffisamment traités ?

Nous n'avons pas trouvé d'hématozoaires dans le sang de notre leucémique mais il est vraisemblable pour ceux qui connaissent la région de Perinet, où habitait notre malade et où le paludisme est endémique et sévit avec une grande intensité, que l'on peut le considérer comme un paludéen chronique.

Pour notre part, nous pensons que le fait de trouver si rarement des leucémies chez les indigènes n'est pas en faveur d'une étiologie palustre et que même la constatation d'hématozoaires dans le sang d'un leucémique ne doit point faire admettre obligatoirement le paludisme dans son étiologie.

Il est évident, comme nous l'avons fait remarquer au début de cet article, que si cette rareté n'est qu'apparente notre argument n'a qu'une valeur toute relative. Par contre, si le paludisme pouvait être considéré comme un facteur prédisposant pour l'évolution ultérieure d'un état leucémique, on devrait trouver aux colonies un nombre de leucémiques beaucoup plus important qu'en Europe.

S'il est rare au cours du paludisme de rencontrer une réaction myélocytaire élevée comme l'a vu H. Morin dans un cas de myélémie dissociée transitoire chez une paludéenne à *Plasmodium vivax*, il arrive souvent, comme l'a signalé Rieux, de trouver un certain degré de myélémie.

Cette même constatation peut d'ailleurs être faite au cours d'autres anémies tropicales et elle traduit à notre avis la plasticité habituelle de ces anémies.

Aubertin considère la lésion splénique du paludisme chronique comme un terrain favorable au développement ultérieur d'une hyperplasie évoluant vers le type myéloïde.

Pour confirmer cette hypothèse il serait absolument nécessaire de rechercher, d'une part, dans les rates paludéennes, des lésions d'hyperplasie myéloïde et de suivre attentivement, d'autre part, l'évolution des paludéens anémiques avec grosse rate chez qui on aurait trouvé un certain degré de myélocytose. Seule la constatation, chez de nombreux paludéens chroniques, d'un état leucémique ou subleucémique du sang apparaissant après un état myélémique sans leucémie, pourrait nous autoriser à admettre chez certains malades cette étiologie.

Bibliographie

Aubertin. — Fréquence relative d'un paludisme lointain et guéri dans les antécédents des malades atteints de leucémie myéloïde. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 18 mars 1932, n° 11, p. 435.

F. Blanc. — Leucémie et paludisme. *Marseille Médical*, t II, 1933, p. 218.

Blanchard et Toullec. — *Les grands syndromes en pathologie exotique*. Doin, éditeurs, Paris, 1931.

Borgeson et Wagener. — Modifications de l'œil dans la leucémie. *Amer. Journ. of Med. Sc.*, mai 1929.

Carlotti. — Déterminations neuro-rétiniennes dans la leucémie myéloïde. *Thèse Paris*, 1909.

Fontana. — Malariathérapie dans la leucémie. *Giornale di clinica medicale*, n° 3, 1921.

Gamble. — Essai infructueux du traitement de la leucémie par l'inoculation du paludisme. *Journ. of Amer. Med. Ass.*, 8 janvier 1927.

Lavau. — Sur quelques cas de leucémie en Indochine. *Bull. de la Soc. médico-chirurgicale de l'Indochine*, 1925, p. 87 et p. 325; 1928, p. 321.

Luccherini. — Traitement de la leucémie par malariathérapie. *Policlinico S. pratica*, 14 décembre 1925; *Policlinico Sez. medica*, 1er février 1927.

Massias. — Leucémies observées en Indochine. *Bull. de la Société médico-chirurgicale de l'Indochine*, 1925, p. 479; 1932, p. 536; 1933, p. 239.

Ménétrier et Aubertin. — *La leucémie myéloïde*. Paris, Gauthiers-Villars, 1906.

H. G. Morin. — Un cas de myélémie dissociée transitoire chez une paludéenne à *Plasmodium vivax*. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 novembre 1925, p. 1419.

Nogue, M. Leger et Hudelet. — Leucémie lymphoïde à type splénique pur. *Bull. de la Soc. de Path. exotique*, 1922, t. XV, p. 517.

J. Olmer et Boudouresques. — La fièvre dans la leucémie myéloïde. *Annales de médecine*, t. XLI, avril 1937, p. 265.

Rieux. — *Hématologie clinique*. Doin, éditeurs, Paris, 1924.

A. Rivoalen et Popoff. — Leucémie lymphoïde avec splénomégalie chez un paludéen. *Bull. Soc. de Path. exotique*, 1934, t. XXVII, p. 281.

A. Rivoalen, Montagne et Gœz. — Sur quelques cas de leucémies observées au Sénégal. *Bull. de la Soc. de Path. exot.*, 1937, t. XXX, p. 152.

H. Roger et J. Olmer. — *Les syndromes neuro-hématiques*. Masson, éditeurs, Paris, 1936.

Rosenow. — Malariathérapie dans la leucémie. *Berl. Klin. Woch.*, n° 39, 1917 et n° 47, 1919.

Sabrazès. — *In Traité du sang*, de A. Gilbert et Weinberg. Paris. J. Baillère et fils. Paris, édition 1932.

Schupfer. — Malariathérapie dans la leucémie. Cité dans la *Revue Italienne de Malarialogie*, 1927, f. III, p. 614.

Société des Sciences Médicales de Madagascar

SÉANCE DU 23 NOVEMBRE 1937

Présidence de M. Fontoynont, Président

M. le Médecin-Général Blanchard assiste à la séance.

ESSAIS DE CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME PAR LE TRAITEMENT DES PORTEURS D'HÉMATOZOAIRES A L'AIDE DES MÉDICAMENTS SYNTHÉTIQUES

Par M. FARINAUD

Dès le début de notre séjour à Antsirabe où nous sommes arrivés en mai 1936, nous avons été extrêmement frappés par le nombre très important de paludéens qui entraient à l'Hôpital, presque tous nos examens nous montrant la présence d'hématozoaires, en quantité parfois considérable, dans le sang des indigènes qui avaient de la fièvre lors de leur admission. Peu de temps après notre arrivée, nous reçûmes un rapport du docteur Monier, directeur du Service Antipaludique, qui était venu en mission de prospection au mois d'avril ; il nous confirma la gravité que nous avions soupçonnée de l'endémie palustre à Antsirabe.

L'examen de plus de 1.500 individus, surtout des enfants, lui avait permis d'établir les index suivants :

Index splénique établi par la méthode de palpation rapide, sujet debout	39,5 o/o
Index hématologique	26 o/o

A la Croix-Rouge où viennent se montrer des enfants non seulement de la ville mais aussi de la banlieue, cet index atteignait 72,5 o/o. Ce rapport étant accompagné d'une liste nominative des enfants des écoles reconnus porteurs de germes, nous décidâmes de les traiter pour leur rendre service et pour diminuer le réser-

voir de virus. Un traitement par la quinine nous paraissant difficile à instituer et d'efficacité douteuse, désireux d'autre part d'expérimenter la valeur des médicaments synthétiques que jusqu'alors nous n'avions jamais eu l'occasion d'utiliser, nous résolûmes d'avoir recours à la quinacrine et à la rhodoquine.

Nous vous apportons aujourd'hui les résultats de quatre essais différents que nous avons faits avec l'aide du Service Antipaludique, qui nous a fourni les médicaments nécessaires et a bien voulu, ce dont nous le remercions très sincèrement, examiner les prélèvements de sang que nous lui avons envoyés.

Notre première expérience a été faite sur des élèves des écoles d'Antsirabe. Sur 1.319 élèves que le docteur Monier avait examinés en avril 1936, 228 avaient été reconnus porteurs de germes. Sur ce nombre, 150 ont pu être traités et suivis. Le traitement qu'ils ont reçu a consisté en deux cures à environ 3 mois d'intervalle, chaque cure comprenant l'administration de quinacrine pendant 5 jours et de rhodoquine pendant les 3 jours suivants. De nouveaux prélèvements de sang furent effectués au mois de janvier 1937, 15 jours à 1 mois, suivant les écoles, après la fin de la deuxième cure.

Les résultats en furent les suivants :

Sur les 150 élèves traités, 9 seulement présentaient encore des hématozoaires dans leur sang — soit 6 o/o — 94 o/o d'entre eux avaient donc été apparemment stérilisés, résultat, on en conviendra, vraiment remarquable. Lors du premier prélèvement, 16 enfants avaient été trouvés porteurs de gamètes. Sur ce nombre, 9 ont pu être examinés après traitement, leur sang n'en contenait plus. Au cours de l'année 1937, faute de médicaments, la distribution bi-mensuelle d'une dose d'entretien aux enfants traités n'a pu être faite que très irrégulièrement. Dans ces conditions il fallait s'attendre, quand on a contrôlé leur sang de nouveau au mois d'octobre, à trouver une augmentation de l'index hématologique. C'est en effet ce qui arriva : sur 137 enfants qui furent examinés à nouveau, 25 furent reconnus parasités, soit 18 o/o. Sur les 9 enfants trouvés encore porteurs de germes après deux cures, 8 reçurent un troisième traitement complet à la suite duquel 5 présentèrent encore des hématozoaires dans leur sang. Il semble donc qu'il y ait des sujets vraiment réfractaires et sur lesquels les médicaments synthétiques soient sans action.

Notre deuxième essai a été fait comme le premier sur des enfants des écoles d'Antsirabe. Au mois de juin 1937 nous fîmes prélever du sang à 184 enfants qui n'avaient pas été examinés, 48 furent reconnus porteurs de germes, soit 26 o/o. Tous reçurent un traitement complet au mois d'août puis deux fois au cours du

mois de septembre, à 15 jours d'intervalle, une dose d'entretien, soit une dose de quinacrine associée à une dose de rhodoquine. De nouveaux prélèvements de sang furent envoyés au Service Antipaludique au début du mois d'octobre. Sur les 48 enfants traités, 14 étaient encore porteurs d'hématozoaires, soit 29 o/o; 71 o/o avaient donc été déparasités. Avant le traitement : trois porteurs de gamètes, après le traitement : aucun.

Notre troisième essai a porté sur les enfants des écoles du Poste Médical d'Ambohibary, situé dans une région très impaludée. 333 élèves furent examinés au mois d'août 1937 : 116 furent trouvés porteurs d'hématozoaires, soit 34 o/o ; 105 furent traités; ils reçurent une cure complète et 15 jours après une dose de quinacrine et de rhodoquine ; 94 d'entre eux furent soumis à un prélèvement 14 jours plus tard. 23 furent reconnus encore parasités, soit 24 o/o ; par conséquent, 76 o/o des enfants traités avaient été débarrassés de leurs hématozoaires. Avant traitement : 15 porteurs de gamètes, après traitement : aucun. 177 enfants trouvés indemnes lors du premier prélèvement furent examinés en même temps ; chez 25 d'entre eux on trouva cette fois des hématozoaires.

Enfin notre quatrième expérience a été faite dans une école du district de Betafo. Le 10 mars 1937, 41 enfants furent examinés, 30 furent trouvés porteurs d'hématozoaires, soit 73 o/o. Ils reçurent comme ceux de notre premier essai deux cures complètes à 3 mois d'intervalle ; 1 mois après la dernière, 23 d'entre eux furent examinés, un seul fut trouvé porteur de germes, 96 o/o avaient donc été déparasités.

L'administration des médicaments aux enfants a été faite suivant deux modalités : à Antsirabe la dose quotidienne était absorbée par les enfants en une seule fois, en présence d'un médecin de l'A. M. I., le matin avant leur départ de l'école pour aller déjeûner ; à Ambohibary le médecin faisant apporter chaque jour par les enfants deux grosses boules de riz. La moitié de la dose quotidienne était prise avec une boule à 7 heures et la deuxième moitié avec la deuxième boule à 13 heures.

Dans l'ensemble, les médicaments ont été bien supportés, on ne nous a signalé aucun cas de coloration jaune des téguments, disons cependant que l'on vient de nous en signaler quelques-uns à Betafo où une autre expérience est en cours. On a noté parfois des coliques avec diarrhée et des vomissements tardifs précédés de sialorrhée et de nausées 4 à 5 heures après la prise des médicaments. Le médecin d'Ambohibary en ayant constaté chez 7 enfants a eu l'idée d'examiner leurs selles au microscope. Tous ces enfants avaient des ascaris ; les vomissements ont cessé après expulsion des parasites.

Au total nous avons traité avec la quinacrine associée à la rhodoquine 322 porteurs d'hématozoaires, après traitement 47 seulement étaient encore parasités, soit 14,5 o/o. Les examens n'ont jamais permis de trouver des gamètes. Les résultats des deuxième et troisième essais, où le traitement institué a été sensiblement le même, sont tout à fait comparables, 71 o/o de déparasités dans l'un d'eux et 76 o/o dans l'autre. Ils sont nettement moins bons que ceux du premier et du quatrième où le traitement qui avait consisté en deux cures à 3 mois d'intervalle au lieu d'une seule a permis de déparasiter 94 et 96 o/o des porteurs de germes.

Les expériences dont nous venons de vous donner les résultats, nous les avons entreprises avant de connaître les remarquables travaux de Decourt sur la chimioprophylaxie ; si nous les avions connus, il est vraisemblable que nous les aurions conduites autrement, les méthodes que nous avons employées diffèrent en effet de celle qu'il a préconisée en 1935 et qui consiste sans faire de traitement complet préalable, comme il l'avait conseillé auparavant, à administrer seulement deux fois par mois une dose de prémaline qui est l'association de 10 parties de quinacrine à une partie de rhodopræquine, la distribution médicamenteuse bi-mensuelle représentant pour lui le rythme normal de la prophylaxie collective. Afin de nous faire une opinion sur cette méthode qui a évidemment l'avantage d'être d'application plus aisée et moins onéreuse, nous avons commencé de nouvelles expériences que nous avons l'intention, si toutefois nous avons assez de médicaments, de poursuivre pendant plusieurs mois en faisant de fréquents contrôles hématologiques.

Il est certain que les médicaments synthétiques constituent une arme beaucoup plus efficace que la quinine, la plus efficace sans doute que nous possédions, en particulier en raison de leur action gamétocide, pour la mise en œuvre de la chimioprophylaxie du paludisme. Leur grande valeur a été prouvée par les expériences de Decourt, et celles de Canet en Indochine, de Sicault et Messerlin au Maroc et de Berny en Guyane. Grâce à eux il est désormais possible de stériliser les habitants des régions impaludées, de les mettre à l'abri des rechutes et des réinfections, en un mot de les protéger efficacement, et de lutter contre le paludisme dans les endroits où la lutte antilarvaire est pratiquement impossible en supprimant ou tout au moins en diminuant considérablement le réservoir de virus. Est-ce à dire que leur efficacité et la protection qu'ils confèrent soient absolues ? Il serait peut-être osé croyons-nous de le prétendre. Elles le seraient certes si l'on pouvait considérer comme absolument démontrées les conceptions de Decourt sur l'état réfractaire quinacrinique qui suspendrait la fonction de

reproduction sexuée et asexuée des hématozoaires pendant 3 semaines, et sur l'action antischizogonique qui détruirait la fonction de reproduction sexuée. Mais il ne semble pas que l'on puisse les admettre comme entièrement exactes. FARINAUD et MOREAU, dans la relation qu'ils ont publiée dans le *Bulletin de la Société de Pathologie exotique* le 14 avril 1937 d'une expérience faite dans une région du Cambodge très impaludée, ont bien démontré en effet que la protection conférée par les médicaments synthétiques même employés suivant un rythme bi-hebdomadaire (ils donnaient 0,20 de quinacrine et 0,02 de præquine deux fois par semaine) si elle est nettement supérieure à celle que peut donner la quinine, a néanmoins des limites certaines.

Quoi qu'il en soit nous estimons que les résultats que nous avons obtenus sont tout à fait remarquables, et il y aurait, à notre avis, un très grand intérêt à généraliser l'application de la chimioprophylaxie et à traiter le plus grand nombre d'enfants possible dans le but de détruire le réservoir de virus. Nous sommes certains que, si l'on pouvait arriver à traiter tous les enfants, qu'ils soient ou non porteurs de germes, on verrait s'abaisser rapidement les courbes de morbidité et de mortalité et que l'on ne verrait plus les statistiques démographiques accuser régulièrement plus de décès que de naissances. Nous sommes en effet convaincus que le paludisme est de beaucoup le facteur principal de la morbidité et de la mortalité soit directement, soit indirectement en rendant les indigènes incapables de lutter contre les maladies qui les frappent. Au surplus la chimioprophylaxie est le seul moyen d'action que l'on puisse mettre en œuvre en brousse où évidemment il ne saurait être question de lutte antilarvaire.

REMARQUES SUR LA COMMUNICATION DE M. LE DOCTEUR FARINAUD

Par J. LAVERGNE

Les résultats de l'intéressante communication de M. le docteur FARINAUD confirment bien les données déjà établies sur l'utilisation et la valeur des médicaments synthétiques.

Comme pour la quinine, il n'y a rien d'absolu et on peut noter chez quelques sujets un état réfractaire à peu près complet.

De plus si l'on cesse la médication, les rechutes ne sont pas rares. Toutefois il est manifeste que ces rechutes ne se produisent

que bien plus tardivement qu'avec la quinine et avec une gravité moindre. Enfin, en milieu très impaludé et en période saisonnière, il faut tenir compte de surinfestations se produisant dans les intervalles de la médication ou après sa terminaison.

Ces facteurs ont fait préférer aux expérimentateurs, au lieu d'un traitement stérilisant espacé, un traitement d'entretien hebdomadaire ou bi-mensuel.

Les expériences de Decourt ont porté en Tunisie où il est manifeste que la sévérité du mal et les conditions générales sont différentes de Madagascar et il n'y a pas lieu de s'étonner de ce que les résultats du docteur Farinaud ne soient pas aussi absolus que ceux de Decourt. De même au Cambodge, en zone très infestée, les résultats de Farinaud et Moreau, quoique effectifs, n'ont pas été également aussi complets. Par contre en Guyane, à la Crique Anguille, dans une zone hyperendémique Berny, par un traitement d'entretien hebdomadaire continu, a obtenu des résultats extrêmement remarquables.

Il n'en reste pas moins vrai que les médicaments synthétiques sont d'une grande efficacité et aucun expérimentateur n'a pu encore infirmer ces données. On ne note à ce jour aucun échec véritable, dans toute la littérature publiée à ce sujet.

Nous sommes persuadés que, pour la prophylaxie collective, le traitement par les synthétiques qui est en même temps curatif chez les pré-infectés, est le traitement de choix. Même étendu sur toute l'année et renforcé comme rythme à la période saisonnière, il revient légèrement moins cher que la quininisation journalière à laquelle sa commodité d'application doit le faire préférer.

S'il laisse échapper quelques porteurs d'hématozoaires, en tout cas son action élective par la rhodoquine ou la præquine sur les gamètes qu'il détruit ou rend impropres à l'infection de l'anophèle est un énorme avantage du point de vue propagation du virus et, à notre avis, ce point est particulièrement capital.

En ce qui concerne la rhodoquine, un fait nous a déjà frappé, c'est son extrême efficacité et sa parfaite inocuité : à elle seule, elle représente une arme complète schizonticide et gamétocide. Nous avons en cours actuellement, en collaboration avec le docteur Grimes, un essai curatif et prophylactique sur des tuberculeux en période d'état, traités à la rhodoquine seule à raison de 0 g. 02 par jour pendant 5 jours tous les mois ; nous avons déjà des résultats extrêmement intéressants, dont nous donnerons communication en temps voulu et de façon complète. Ces malades vu leur état supportent très mal des doses normales dequinine, quinacrine, etc., et de plus lorsque ils sont infestés, se montrent extrêmement réfractaires à la stérilisation. En outre le moindre accès

palustre chez eux donne à la tuberculose une nouvelle impulsion ou ruine les progrès péniblement obtenus.

L'usage de la rhodoquine, à une dose même faible, nous fait espérer pouvoir remédier à cet état de choses.

En ce qui concerne l'absorption des médicaments synthétiques, il y a lieu d'insister sur un point de détail important. La quinacrine, plus particulièrement, est assez irritante pour les muqueuses digestives. Il est de toute nécessité si l'on ne veut pas voir les malades refuser le médicament, ou bien le rejeter par des vomissements, de faire suivre immédiatement son absorption d'aliments solides.

Sous cette condition, le fractionnement des doses déjà préconisé devient secondaire. Nous avons expérimenté sur nous-même. Prenant 0 g. 30 de quinacrine en une seule prise à jeun, nous avons éprouvé 2-3 heures après un pyrosis marqué avec fortes nausées. Plus atténués mais existants, nous avons ressenti ces mêmes troubles avec seulement 0 g. 10. Au contraire 0 g. 30 de quinacrine plus 0 g. 02 de rhodoquine en une seule prise au moment du repas ne nous causait aucune gêne. Dans les mêmes conditions notre fils âgé de 10 ans a pu absorber 0 g. 20 de quinacrine et 0 g. 02 de rhodoquine en une seule prise, dose assez élevée pour un enfant de cet âge et de ce poids, sans en être incommodé le moins du monde.

Enfin, comme le fait remarquer le docteur Farinaud, l'intolérance digestive est souvent favorisée par l'helmintiase, la muqueuse digestive de l'individu exempt étant beaucoup plus tolérante que celle du parasité.

D'où en cas d'intolérance absolue, même en prenant les précautions d'absorption ci-dessus énoncées, penser à examiner les selles de l'individu traité.

Service antipaludique.

DEUX CAS D'ABCÈS DU POUMON, DONT UN VOLUMINEUX ABCÈS PUTRIDE, TRAITÉS PAR LE BENZOATE DE SOUDE INTRAVEINEUX AVEC DE BONS RÉSULTATS

Par M. SANNER et L. DESTRIBATS

(*Résumé de la communication*).

1° Une dame européenne, au passé pulmonaire assez chargé, asthmatique, contracte une grippe assez sévère avec fièvre élevée et dyspnée. Etat général précaire, expectoration très abondante.

A l'auscultation, râles humides fins et moyens dans l'étendue des deux poumons ; à gauche, au centre d'une zone submate située au niveau de la pointe de l'omoplate gauche, on perçoit de gros râles humides, véritable gargouillement.

La radiographie révèle une opacité du volume du poing, creusée en son centre d'une cavité barrée par un niveau. Cet aspect évoque l'idée d'une image hydro-aérique. Absence de bacille de Koch dans l'expectoration, qui est abondante (200 à 300 g. par jour). Après 8 jours d'état stationnaire, la malade est soumise à un traitement par le benzoate de soude intraveineux en solution à 10 o/o. Doses injectées : 20 cm^3 par jour, puis 30 et 36 cm^3 en deux injections. Entre le 13 mars et le 10 avril il est fait 39 injections.

L'état s'améliore dès le début de cette médication. Le 29 mars, le volume des crachats est réduit à 100 cm^3. Le 12 avril, l'amélioration est des plus nettes, l'état général se relève rapidement et une radio pratiquée le 3 avril a montré un nettoyage à peu près complet.

La malade quitte l'hôpital le 15 avril 1937 ; elle est revue plusieurs mois après en excellent état.

A signaler que, lorsqu'on dépassa la dose de 15 cm^3 de solution de benzoate de soude par injection, on observa quelques troubles d'intolérance : vomissements, fatigue intense, douleurs abdominales et troubles visuels. La dose optima chez cette malade a été de 15 cm^3 par injection.

2° Un Chinois entre à l'hôpital le 16 juillet 1937 ; très amaigri cet homme donne l'impression d'un tuberculeux. Il crache abondamment. Pas de bacille de Koch. La radio révèle à gauche un abcès en voie de formation, abcès nettement caractérisé à la seconde radio faite 20 jours après la première.

Le traitement appliqué est identique à celui du cas précédent et l'amélioration aussi rapide. Après un mois de benzothérapie intraveineuse, on constate la disparition à peu près complète des signes cliniques et radiologiques.

Sans méconnaître que les abcès pulmonaires guérissent souvent spontanément, les auteurs estiment que le traitement qu'ils ont appliqué est intervenu pour une large part dans l'évolution rapidement favorable de ces deux cas.

Hôpital mixte de Diégo-Suarez.

ADDENDUM BIBLIOGRAPHIQUE

de M. H. VAN DEN BRANDEN et R. POTTIER

à leur communication sur le contrôle biologique des glyphénarsines. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, t. XXXI, f. 1, 1938.

1. *Bull. Soc. Chimie Biolog.*, t. XII, p. 888, juillet-août 1930.
2. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, t. XXVIII, n° 5, p. 389, 1935.
3. Tryparsamide de l'Institut Rockefeller, préparé par Spécia ; Tryponarsyl « Meurice » ; Novatoxyl de Erich Bœhden et Cie ; Trypothan de Bayer-Meister Lucius.
4. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. XIII, n° 2, juin 1933.
5 et 6. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. XIII, n° 2, juin 1933.
7. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, t. XIII, n° 4, déc. 1933.
8. *Parasitology*, t. I, 1908.
9. *Ann. Soc. Médic. Gand*, t. XXXV, p. 231.
10. *Ann. Parasitology*, t. X, 1906, p. 160.
11. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, t. XXXVIII, n° 8, p. 726.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD.



Phot. Pierre Petit, 1929.

FÉLIX MESNIL
1868-1938

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ

DE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 9 MARS 1938

(TRENTIÈME ANNIVERSAIRE DE LA FONDATION DE LA SOCIÉTÉ)

PRÉSIDENCE DE M. E. ROUBAUD, PRÉSIDENT.

Madame A. LAVERAN assiste à la séance.

NÉCROLOGIE

F. MESNIL
(1868-1938)

LE PRÉSIDENT :

Madame, Mes chers Collègues,

Notre séance anniversaire s'ouvre malheureusement sur une note de tristesse et de regrets. Il m'échoit le douloureux devoir de saluer tout d'abord la mémoire de celui qui fut, pendant 30 ans, l'âme de notre groupement, le professeur F. MESNIL. Avec LAVERAN et MARCHOUX il avait été l'un des fondateurs de la Société de Pathologie Exotique. Il fut l'un de nos Secrétaires Généraux pendant 12 ans, notre Président de 1924 à 1928, et, même en dehors de tout mandat officiel, il n'a jamais cessé, avec un soin jaloux, d'en assurer ou d'en contrôler le développement.

C'est dire la peine immense que sa disparition nous cause et, par une ironie du destin, il se trouve que cette peine doit s'exprimer, ici,

précisément en une journée appelée à témoigner des heureux résultats de ses efforts, en manifestant la vie féconde de notre Société.

Félix Mesnil est né, en 1868, à Omonville-la-Petite, localité côtière du Cotentin, aux confins du cap de la Hague. Sans doute, ainsi qu'il le rappelait récemment lui-même, ses origines maritimes ne furent-elles pas étrangères aux liens étroits qu'il devait nouer plus tard avec le monde médical, naval et colonial. Un de ses oncles, médecin, qui guida ses premières années, avait d'ailleurs appartenu au corps de Santé de la Marine. Un fait certain, c'est que son orientation scientifique de zoologiste fut largement et heureusement influencée par ses attaches familiales avec sa terre natale, avec ces rudes et hautes falaises du haut desquelles se découvre un magnifique horizon de mer, auquel toute sa vie il est resté fidèle.

Des aptitudes remarquables lui avaient ouvert, en 1887, l'accès simultané à l'Ecole polytechnique et à l'Ecole normale. Il opta pour cette dernière et, après l'achèvement du cycle de ses études mathématiques et physiques, il aborda les sciences naturelles, pour devenir agrégé en 1891.

A sa sortie de l'Ecole normale, il effectue un voyage de documentation dans les principales Universités de l'Europe centrale; puis, en 1892, Pasteur l'admet, comme agrégé-préparateur, dans cet Institut de la rue Dutot nouvellement fondé qu'il ne quittera plus désormais et auquel il consacrera toute sa carrière de biologiste.

F. Mesnil est entré à l'Institut Pasteur dans un laboratoire, celui de Metchnikoff, où les conceptions zoologiques inspirent constamment les recherches et sont étroitement associées aux problèmes de la pathogénie. Quelle meilleure garantie pour sa propre formation que cette double empreinte culturale? Aussi le voyons-nous d'emblée, et pour toujours, obéir à ces deux tendances.

Chaque année, alors que l'époque des vacances le ramène fidèlement à sa maison de l'anse Saint-Martin, il s'adonne à la zoologie marine, prospecte la riche faune des invertébrés marins qui s'y rencontrent. Il accumule des observations de haute valeur sur les Annélides locales, sur leur curieux polymorphisme lié à la sexualité, sur les Crustacés parasites, les Vers inférieurs, les Protozoaires marins libres ou parasites. Ces études de faunistique, de systématique, de biologie, qu'il poursuivra sans relâche pendant une trentaine d'années, tantôt seul, plus souvent avec l'affectueuse et savante collaboration de son beau-frère Caullery, seront un délassement à ses travaux pastoriens.

Au laboratoire de Metchnikoff, il s'est tout d'abord occupé de recherches d'Immunité cellulaire, de Physiologie et de Pathologie comparées. Dès cette époque, il noue ou renoue des relations avec les Pastoriens coloniaux de la première heure, avec Calmette et

Marchoux, puis avec Simond qui, à la suggestion de Metchnikoff, étudie les relations existant entre le cycle des Coccidies et celui des Hématozoaires du paludisme. Nous sommes, en effet, à l'aube des grandes découvertes, tributaires de celles de Laveran, qui, vers la fin du siècle dernier, vont se succéder, à une cadence impressionnante, affirmant l'importance des Protozoaires dans l'histoire des maladies tropicales.

Dès 1897, F. Mesnil s'est déjà nettement engagé dans l'étude de certains groupes de Protistes, notamment de l'importante classe des Sporozoaires; il en a bien précisé les caractères zoologiques, la classification; il a fait ressortir, en particulier, les affinités étroites qui relient les Hématozoaires de Laveran aux Coccidies.

C'est alors qu'en 1899 Laveran fait appel à sa collaboration de zoologiste, pour les recherches qu'il poursuit, de son côté, sur les Hématozoaires et les Protozoaires sanguicoles. La fécondité d'une telle association ne va pas tarder à se révéler. Dès l'année suivante, en effet, les deux auteurs s'attaquent en commun à l'étude des Trypanosomes, que le hasard d'une chasse aux rats, dans le laboratoire, vient de mettre à leur disposition, sous l'espèce du *Trypanosoma lewisi*. Ils en précisent la morphologie, à la faveur des nouvelles techniques à l'éosinate de bleu de méthylène, étudient le mode de multiplication du flagellé, son agglutination par divers sérums. C'est l'amorce d'une documentation inédite qui va, sans tarder, s'étendre systématiquement aux différents types de trypanosomes pathogènes dont, successivement, des souches diverses leur parviennent : l'agent du nagana d'abord, puis les agents classiques des grandes maladies trypanosomiennes connues en Afrique et dans le monde. Une analyse minutieuse leur permettra de contrôler, par l'épreuve d'immunité croisée, la valeur des différentes espèces ou races de Trypanosomes, d'en étudier la morphologie, le pouvoir infectieux, la virulence, les réactions sériques ou chimiothérapeutiques. Au hasard des circonstances, ils font également connaître différentes formes nouvelles d'hémogrégarines, de Coccidies, étudient la morphologie des Sarcosporidies, etc.. Ils donnent en 1903 la première description précise de l'agent du kala-azar, affirment l'individualité des parasites aperçus par Leishman et Donovan. Mais la principale activité des deux auteurs reste attachée au vaste champ des Trypanosomes et Trypanoplasmes.

En 1904, paraît la première édition du fameux traité *Trypanosomes et Trypanosomiases*, fruit de cet effort commun de quelques années et qui recevra, en 1912, une deuxième édition double de la première.

Entre temps, puis ultérieurement, F. Mesnil poursuivra dans son laboratoire, avec différents collaborateurs, d'autres séries de recherches sur ce riche matériel trypanosomien. Avec Maurice

NICOLLE il passe en revue l'action thérapeutique des diverses couleurs de benzidine, étudiant leur action trypanocide en fonction de leur constitution chimique. Ces recherches ont permis de dégager notamment l'action favorable des couleurs bleues ou violettes de cette série pour le traitement de la maladie du sommeil. Si le manque de maniabilité de ces couleurs leur a fait préférer, dans la pratique, d'autres produits thérapeutiques, par contre l'une d'entre elles, le trypanobleu, que MESNIL et NICOLLE ont fait connaître, a été retenue pour le traitement des affections piroplasmiques. Ils ont aussi consacré à l'action thérapeutique de l'atoxyl, sur lequel, à peu près en même temps, W. THOMAS, à Londres, venait d'appeler l'attention, le premier travail établissant sur des bases précises la valeur d'un produit qui était appelé à jouer bientôt un rôle capital dans le traitement de la maladie du sommeil. On doit également à MESNIL, avec son élève regretté BRIMONT, l'introduction, dans l'arsenal curatif de cette affection, de l'émétique de potasse, corps qui devait connaître une fortune particulière, après qu'au Congo belge BRODEN et RODHAIN l'eurent appliqué, avec succès, à l'homme par la voie endoveineuse, et qui est également devenu aujourd'hui un spécifique des leishmanioses diverses, de la bilharziose, etc..

Avec BRIMONT encore et d'autres de ses élèves, A. LEBŒUF, RINGENBACH, etc., F. MESNIL s'attacha à approfondir les curieuses propriétés de résistance des trypanosomes divers aux agents médicamenteux et aux sérums variés. Il put montrer, tantôt qu'il s'agissait d'une véritable transmission de caractères acquis, tantôt de variations brusques, d'apparence spontanée, aboutissant, dans l'un et l'autre cas, à la formation de races particulières. Ainsi le biologiste retrouvait-il ici ces problèmes fondamentaux du transformisme, la genèse des espèces ou des sous-espèces, problèmes qui s'imposaient à son esprit au sein même des problèmes pathologiques. Ce sont en effet les points de vue de la Biologie générale que l'on voit constamment dominer parmi les travaux si variés de F. MESNIL, qu'il s'agisse de Microbiologie expérimentale ou de Physiologie, de Zoologie pure, de Systématique ou de Cytologie.

L'autorité particulière qu'il s'était acquise en Protistologie, sa vaste érudition, constamment entretenue ou développée par une activité sans égale à ce *Bulletin de l'Institut Pasteur* auquel, depuis 1903, il consacrait tous ses efforts, ne pouvaient manquer d'attirer à lui nombre de chercheurs. Ses qualités de bonté, de serviabilité, alliées à un sens profond de l'équité, une saine compréhension des véritables mérites, transformaient rapidement autour de lui ses élèves en amis. Chef de laboratoire en 1898, puis professeur en 1910, son laboratoire fut l'un des plus actifs de l'Institut Pasteur. Auprès de lui se sont, en particulier, rencontrés nombre de médecins ou de pathologistes coloniaux, français ou étrangers, qui furent

ses élèves et auxquels il ne cessa de prodiguer, au cours de leur carrière, intérêt et amitié. Par là, son influence n'a cessé de grandir dans le monde colonial.

Il fut le conseiller scientifique et l'ami dévoué de la plupart de ceux qui, depuis plus de 30 ans, ont fait rayonner de par le monde, dans les missions itinérantes comme dans les laboratoires d'Outre-Mer, la science pastorienne. « Toujours en correspondance et en pensée avec les coloniaux véritables », ainsi se définissait-il récemment lui-même. A distance, il animait les recherches par ses observations judicieuses ou ses critiques. La sûreté de sa mémoire l'associait définitivement à la vie proche ou lointaine de ceux auxquels il portait affection. Au retour de mes divers séjours en Afrique, combien de fois n'ai-je pas été surpris, au cours de nos entretiens amicaux, dans son laboratoire, de constater combien étaient demeurés présents à son esprit les détails de notre vie passée, à mes collaborateurs et à moi-même?

F. Mesnil devint membre de l'Académie des Sciences, en 1921. Il était membre fondateur de l'Académie des Sciences coloniales et fut élu, en 1931, à l'Académie de médecine. Différentes Académies ou Sociétés, françaises et étrangères, l'avaient également distingué. Il fut, après Laveran et Calmette, le troisième Président de notre Société. Les services éminents qu'il a rendus à la cause coloniale, comme animateur et comme conseil, avaient reçu tout dernièrement une nouvelle consécration de la part des Pouvoirs Publics. Le 8 juillet dernier, ses amis, ses collaborateurs et ses élèves se réunissaient autour de lui pour fêter sa récente élévation à la dignité de Commandeur de la Légion d'Honneur. Ce fut une joie pour lui de pouvoir évoquer encore une fois, dans cette réunion amicale — et nous ne pensions pas alors que ce devait être la dernière — les liens qui l'attachaient à tant d'entre nous, présents ou disparus.

Des sommets où l'avaient placé des mérites exceptionnels, universellement reconnus, sa vie nous apparaît comme un magnifique exemple d'attachement absolu à la cause scientifique, de simplicité, de désintéressement. Le robuste et tranquille courage avec lequel il sut faire face aux peines morales qui ne l'avaient pas épargné, comme aussi aux sombres avertissements du mal qui devait l'emporter, auréole cette existence, toute entière orientée vers le bien, d'un pur reflet de vertus antiques.

La Société de Pathologie exotique conservera fidèlement le souvenir de son ancien Président, le Professeur Mesnil. Elle n'oubliera point ce qu'il a fait pour elle, les voies solides et sûres qu'il lui a tracées. Elle s'incline avec respect devant le deuil cruel qui frappe aujourd'hui son admirable compagne, Madame Mesnil, et tous les siens ; elle leur fait part de ses profonds sentiments de regret et d'affliction.

DÉCÈS DE MEMBRES CORRESPONDANTS ÉTRANGERS

La Société vient d'apprendre la disparition récente de plusieurs de ses membres correspondants britanniques qui comptaient, pour la plupart, parmi les plus anciens et les plus distingués. Elle associe ses regrets à ceux de leurs parents, collègues et amis, et fait part de ses plus vives condoléances à la famille des savants disparus :

E. E. Austen

Son nom est intimement lié à l'histoire des mouches tsétsés, auxquelles il avait consacré plusieurs ouvrages, Traités ou Monographies, devenus classiques. E. E. Austen fut un des plus éminents entomologistes du British Museum. Il s'était particulièrement spécialisé dans l'étude des Diptères, notamment des mouches piqueuses ou parasites, auxquelles il a consacré nombre de travaux de valeur. Dans ces dernières années, après que la retraite l'eut atteint, il continuait encore à s'intéresser à ces études.

E. E. Austen, qui faisait partie de la Société depuis 1908, était un savant de relations très courtoises et agréables, dont la disparition provoquera parmi nous d'unanimes regrets.

H. B. Fantham (1876-1937)

Le professeur H. B. Fantham, à qui l'on doit des travaux très nombreux et variés de Zoologie parasitaire et particulièrement de Protistologie, était passé des laboratoires de l'Ecole de Liverpool à l'Université de Johannesburg, puis à l'Université Mc. Gill à Montréal, où il enseignait dans ces dernières années. Il appartenait à notre Société depuis 1912. La fin de ce travailleur infatigable que fut H. B. Fantham (il a publié plus d'une centaine de mémoires ou travaux variés et abordé la plupart des questions importantes de la Protistologie médicale, dans les trente dernières années, soit seul, soit avec des collaborateurs divers dont le plus précieux fut Annie Porter, devenue Mrs. Fantham) sera déplorée universellement.

R. E. Montgomery

Le nom de Montgomery a été rendu classique par ses travaux sur les maladies à trypanosomes d'Afrique et sur les mouches tsétsés. Il fut le collaborateur de Kinghorn dans l'Expédition du Zambèze, organisée par l'Ecole de Liverpool pour l'étude de la maladie du sommeil, en 1907-1908, et dans celle de la Rhodésie du Nord en 1908, missions au cours desquelles les auteurs firent connaître la répartition des différentes affections trypanosomiennes et des

glossines locales. Conseiller technique de l'Ouganda, du Kénya et du Tanganyika pour les questions vétérinaires, à Entebbe, il avait été, depuis une dizaine d'années, appelé à Londres au Colonial Office où il rendait des services éminents. R. E. MONTGOMERY était membre correspondant de notre Société depuis 1910.

A. T. STANTON (1875-1938)

Le nom de sir A. T. STANTON, qui s'est éteint, à Londres, le 25 janvier dernier, est associé à bien des recherches de Pathologie exotique, de Microbiologie et d'Entomologie médicale effectuées surtout aux Indes et aux Etats Malais. Il publia, en particulier, avec A. FRASER, dont il avait été l'assistant à Kuala-Lumpur, une belle série d'études sur le béribéri et le rôle du « facteur accessoire », de 1909 à 1918.

Avec FLETCHER, de 1917 à 1932, il consacra de nombreuses recherches au bacille de WHITMORE et à l'affection qu'il détermine aux Etats Malais, affection qu'il dénomma la Mélioïdose.

Après avoir dirigé, de 1920 à 1926, le laboratoire du Gouvernement des Etats fédérés malais, STANTON fut désigné à Londres au Colonial Office. Il était délégué des Colonies britanniques au Comité permanent de l'Office International d'Hygiène publique. Il avait reçu du Gouvernement anglais et de l'étranger de hauts témoignages honorifiques. Notre Société l'avait appelé à elle en 1923. Le monde savant perd en lui une personnalité de grande valeur.

J. GORDON THOMSON

Le professeur J. G. THOMSON, qui enseignait la Protozoologie médicale à l'Ecole d'Hygiène et de Médecine tropicale de Londres, avait conquis une place importante dans l'histoire des affections diverses produites par les Protozoaires, notamment les Trypanosomiases et le Paludisme. Il avait montré, l'un des premiers, que l'évolution des infections produites par *Tr. rhodesiense* différait des infections à *Tr. brucei* et réussi, en 1912, à cultiver pendant quelques semaines le Trypanosome humain de Rhodésie. On lui doit maintes observations sur les Protozoaires parasites, sur la culture des *Plasmodium* humains et celle de *Babesia canis*, sur les Entamibes des blattes et de l'homme, sur les Coccidies de poissons, présentes accidentellement chez l'homme, sur les flagellés d'insectes, etc.

Son activité de recherches était très grande ; elle s'est manifestée sans arrêt jusqu'à ces derniers mois. En 1929, avec A. ROBERTSON, il avait publié un Traité apprécié de Protistologie, à l'usage des médecins et vétérinaires. J. G. THOMSON avait été élu membre correspondant de notre Société en 1935.

REMISE DE LA MÉDAILLE D'OR DE LA SOCIÉTÉ A M. G. BLANC,

Directeur de l'Institut Pasteur du Maroc

LE PRÉSIDENT :

Mes chers Collègues,

Fondée en 1908, notre Société a maintenant franchi le cap de la trentaine. Si nous jetons un regard sur les années écoulées, nous avons le droit de constater avec satisfaction que son développement s'est effectué dans les conditions les meilleures, sans à-coups ni incertitudes, et qu'elle témoigne aujourd'hui d'une belle et utile vitalité.

Nous avons pensé qu'il convenait de marquer cette date, où la Société de Pathologie Exotique entre désormais dans son âge mûr, en donnant à notre séance d'aujourd'hui un peu la figure d'un anniversaire.

A la demande de M. le Directeur de l'Institut Pasteur et à la nôtre, M. le docteur LOUIS VAN DEN BERGHE, professeur à l'Institut de médecine tropicale Prince Léopold, à Anvers, a bien voulu venir jusqu'à nous comme conférencier spécial. Nous l'entendrons tout à l'heure nous parler du Congo belge, ce magnifique territoire qui touche à nos terres du Congo comme la Belgique touche à la France. C'est là un nouveau symbole des liens étroits qui nous unissent depuis de longues années avec tant de distingués représentants de la Médecine coloniale belge. Faut-il rappeler que notre excellent collègue et ami le docteur J. RODHAIN, l'actuel Directeur de l'Institut d'Anvers, est lui-même lauréat de notre Société. Nous nous réjouissons de pouvoir marquer, une nouvelle fois, par la manifestation d'aujourd'hui, que notre Société, dans son théâtre d'activité propre, continue à servir l'union intellectuelle entre les nations intéressées à l'avenir colonisateur, sous sa forme la plus heureuse et la mieux fondée, celle de l'action médicale.

Mais comment ne pas associer, à une séance telle que celle-ci, le souvenir direct de notre Président-fondateur ALPHONSE LAVERAN, à qui notre Société doit son existence et la science des maladies tropicales une part si importante de son magnifique développement. Quelle plus belle occasion pourrions-nous trouver de faire revivre sa mémoire et d'exalter son œuvre que de décerner aujourd'hui, au savant qui en a été jugé digne, le Prix fondé par notre Société, la grande Médaille d'Or à l'effigie de notre illustre fondateur ?

Notre collègue, le docteur G. BLANC, Directeur de l'Institut Pasteur du Maroc, qui a rallié tous les suffrages pour l'attribution de cette haute distinction, en 1937, a bien voulu, malgré la tâche importante qui l'absorbe, venir jusqu'à nous aujourd'hui pour

recevoir ce gage de notre haute estime, que la présence de Madame Laveran auprès de nous, à cette séance, rend, j'en suis certain, pour lui doublement précieux.

Madame,

Si le souvenir de M. Laveran demeure toujours parmi nous aussi vivace, aussi fidèle, c'est que nous sommes aussi des privilégiés. Nous n'ignorons pas l'attachement que vous voulez bien porter à l'œuvre d'une Société qui est l'émanation directe de celui que nous avons vu si longtemps présider nos séances, à la place même que j'ai le grand honneur d'occuper aujourd'hui. Nous savons que vous n'hésitez jamais à répondre à notre appel lorsqu'il s'agit, dans des circonstances telles que celle-ci, de faire revivre pour nous un passé devenu historique, mais auquel nous désirons conserver le caractère d'attachement filial que nous lui avons toujours marqué.

Votre présence parmi nous aujourd'hui est une nouvelle preuve de la communion de nos sentiments dans un même culte du souvenir. Elle confère à l'attribution de notre Médaille d'Or une valeur spirituelle inestimable que nous vous remercions d'avoir bien voulu lui donner.

Mon cher ami,

Depuis bientôt 30 ans, vous avez abordé la Recherche scientifique et, selon les circonstances et les lieux où vous ont conduit les hasards d'une carrière singulièrement active, vous avez exploré, avec un égal succès, les domaines variés de la Médecine Expérimentale, de la Microbiologie, de la Parasitologie ou de la Zoologie parasitaire. Vos premières études sont naturellement placées sous le signe des fonctions que vous remplissiez, d'abord à Paris, au laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine, puis à l'Ecole d'Agriculture de Montpellier. Vous vous intéressez successivement aux Acariens, aux Helminthes; vous suivez, dans votre thèse inaugurale, la destinée du Spirochète des poules chez les *Argas* transmetteurs, étudiez les infections bactériennes des Insectes. Déjà vous êtes rompu aux observations délicates et votre activité n'attend plus que l'aide des circonstances pour se manifester à sa large mesure.

L'occasion qu'il faut savoir saisir se présente à vous en 1914. Vous acceptez d'aller en Tunisie collaborer à l'œuvre de Ch. Nicolle. Pour la première fois, et sous l'égide d'un maître expérimentateur incomparable, vous allez voir se révéler à vous cet inépuisable domaine d'affections exotiques que représente l'Afrique du Nord. Ce domaine, vous allez l'exploiter, sans, pour ainsi dire,

vous en écarter, vous allez y marquer profondément votre empreinte.

La récurrente, et surtout le typhus, ce grave fléau des collectivités nord-africaines sont là pour vous accueillir, dès l'arrivée. Vous suivez la destinée de ces infections chez le pou transmetteur. Avec Ch. Nicolle et Conseil vous reconnaissez ce fait important que les poux typhiques ne révèlent leur pouvoir nocif qu'à partir du 9e jour, que leurs déjections elles-mêmes sont infectantes, ce qui permet de penser que l'infection ne se prend pas seulement par les piqûres des poux mais par le contact de leurs excréments virulents. Désormais vous êtes devenu un spécialiste de cette affection typhique qui vous réservera encore bien des découvertes importantes dans l'avenir.

Mais à l'Institut Pasteur de Tunis on ne chôme guère et, tour à tour, vous expérimentez dans les domaines les plus variés : leishmaniose, mycétomes, ictère infectieux, grippe, typhoïde, etc. Vous démontrez, chez le singe, le bien-fondé des vues formulées par de Fontreaulx touchant le rôle des poux dans la conjonctivite phlycténulaire. Avec Ch. Nicolle et Cuénod vous étudiez le rôle des mouches dans la transmission du trachome et transmettez la maladie au chien.

Voici bientôt qu'un nouveau théâtre méditerranéen d'opérations vous attend pour une nouvelle épreuve de votre autorité et de vos aptitudes. Vous abandonnez la Tunisie pour prendre, en 1921, la direction de l'Institut Pasteur nouvellement créé à Athènes. Poste délicat, mais poste de confiance. D'emblée, vous imprimez aux recherches locales une activité insoupçonnée. C'est d'abord le problème de l'herpès qui retient votre attention. Dans une série de remarquables études, vous avez établi qu'il s'agit d'un ultra-virus susceptible de déterminer une affection générale et fortement encéphalitogène. Le problème de l'identité de ce virus avec celui de l'encéphalite épidémique se trouve posé. Vous voici, par la suite, engagé dans un ensemble complexe d'affections similaires : virus salivaires, vaccine, varioles animales, clavelée, que vous étudiez comparativement, avec votre fidèle collaborateur Caminopetros. Vous suivez notamment le mécanisme de l'immunité et de l'infection dans la vaccine et dans l'herpès : l'infection se développe dans les tissus qui sont en rapport avec le point de lésion, tandis que les organes ou tissus bien isolés par des cellules saines en sont indemnes. Vous établissez le rôle des moustiques dans la transmission des varioles aviaires.

A l'automne de 1927, une forte épidémie de dengue fait son apparition en Grèce. C'est là, pour vous, l'occasion de développer un très bel ensemble expérimental sur cette affection et son hôte transmetteur, le moustique de la fièvre jaune, *Aëdes ægypti*. Vous démontrez que ce moustique est effectivement le seul vecteur de

l'affection en Grèce, qu'il peut demeurer infectant pendant 174 jours au moins et voir disparaître ou réapparaître ses propriétés infectantes selon les conditions de la température extérieure. Vous constatez aussi que le cobaye et les singes peuvent prendre expérimentalement l'infection. Chez ces animaux, c'est une infection inapparente ; cependant leur virus conserve toute sa virulence pour l'homme.

Après ces belles recherches, vous en poursuivez d'autres très complètes et très soignées aussi sur la fièvre boutonneuse. Vous établissez que l'infection est héréditaire chez la tique du chien qui est son vecteur reconnu ; c'est là une donnée étiologique de grande importance. Vous reconnaissez également que le spermophile de Macédoine, animal aujourd'hui bien répandu dans les laboratoires, est réceptif à cette infection.

Par la valeur et la diversité de l'ensemble des travaux que vous avez réalisés à l'Institut Pasteur d'Athènes, vous avez maintenu hors d'atteinte, en territoire hellénique, le prestige scientifique de la France et, du même coup, vous avez affirmé définitivement le vôtre. Aussi, lorsqu'en fin 1929 fut décidée la création de l'Institut Pasteur du Maroc, en protectorat français, M. Roux s'empressa-t-il de vous appeler à la direction de ce nouvel et important organisme. Le choix était bon, et vous n'avez pas tardé à le prouver en développant aussitôt une nouvelle moisson d'observations sur les maladies locales. Comme autrefois en Tunisie, vous retrouvez, à votre arrivée, votre vieille connaissance, le typhus exanthématique qui, périodiquement, décime les populations marocaines. Constatant la diminution de la virulence pour l'homme du virus typhique sous l'action de la bile, vous mettez au point un procédé de vaccination par virus vivant, bilié, que vous répandez largement parmi les populations menacées.

Déjà plus de 600.000 vaccinations ont été réalisées, par vos soins et selon votre technique, en milieu indigène. Vous développez sans relâche une lutte intense contre les épidémies meurtrières. Mais la persistance des foyers typhiques, en dehors des poussées épidémiques, est aussi l'objet de vos préoccupations. Vous étudiez l'infection chez les puces du rat et celles de l'homme et vous reconnaissez que les déjections des insectes infectés peuvent conserver longtemps leur virulence et maintenir ainsi le virus en place.

Vous reprenez encore l'étude de la fièvre boutonneuse, conférez au cobaye une infection inapparente qui le vaccine à la fois contre ce virus et celui de la fièvre pourprée, ce qui permet l'espoir d'arriver à vacciner l'homme contre cette maladie.

Tous ces travaux, et combien d'autres, aussi suggestifs, sont marqués d'un même signe : le soin scrupuleux dans l'expérimenta-

tion, l'obéissance à des doctrines sûres où se reconnaît sans doute l'influence heureuse de votre maître CH. NICOLLE.

C'est pour ce remarquable ensemble de recherches, pour votre activité scientifique précieuse, que la Société de Pathologie exotique est unanime à vous décerner la plus haute récompense dont elle dispose.

Mon cher ami, j'ai l'honneur et le plaisir, au nom de la Société, de vous remettre ce haut témoignage de notre estime, la grande Médaille d'Or à l'effigie d'ALPHONSE LAVERAN.

M. G. BLANC :

Madame,

Vous avez, cette fois encore, bien voulu honorer de votre présence la cérémonie au cours de laquelle est remise la médaille d'or de la Société de Pathologie exotique.

Je vous en remercie.

Si pour tous les fervents de médecine coloniale le nom du Professeur LAVERAN est devenu le symbole de la haute et probe recherche scientifique couronnée par la plus magnifique découverte, pour nous, qui l'avons connu au palier de sa gloire alors que nous n'étions que petits grimauds de la Faculté, il a été un objet de vénération.

Madame, je m'incline respectueusement devant vous.

Monsieur le Président,

Je suis profondément sensible à l'honneur que la Société de Pathologie exotique a bien voulu me faire en me décernant sa médaille d'or.

Je tiens à vous dire que recevoir cette haute distinction sous votre présidence me touche particulièrement.

Vous m'avez accordé, depuis longtemps, votre amitié et votre estime et, cette fois encore, votre trop indulgent exposé en est un témoignage.

J'ai appris bien des choses en fréquentant votre laboratoire et, mieux qu'un enseignement, vous m'avez donné un exemple : celui de votre œuvre de savant et de colonial.

Messieurs et chers Collègues,

S'il ne m'était pas permis, sans irrévérence, de discuter de votre choix, j'aurais voulu, cependant, le justifier en montrant que je n'étais pas le seul responsable de l'œuvre que vous avez couronnée.

J'aurais voulu énumérer tous ceux qui m'ont donné leur enseignement, leurs conseils, leur appui.

Ils sont de bonne compagnie, depuis les vieux maîtres que, tout jeune, j'avais découverts dans l'austère bibliothèque du Collège des

Godrans, jusqu'à mes collaborateurs les plus récents, en passant par mes maîtres et mes amis de la Faculté et de l'Institut Pasteur ; et, tout particulièrement, j'aurais aimé dire ce que je dois à CHARLES NICOLLE. Mais je craindrais d'abuser de votre temps et de celui de tous ceux qui se pressent à cet amphithéâtre, désireux d'écouter la savante parole de notre confrère le Professeur VAN DEN BERGHE.

Je m'en tiendrai donc à cette évocation mais je vous demande d'associer à l'honneur qui m'est fait tous ceux qui ont collaboré avec moi et auxquels je dois de pouvoir, aujourd'hui, vous exprimer mes sentiments de déférente reconnaissance.

CONFÉRENCE

M. Louis van den Berghe, Professeur à l'Institut de Médecine Tropicale « Prince Léopold » à Anvers, fait une conférence, accompagnée de projections sur la Géographie médicale et la Nosologie du Congo belge.

CORRESPONDANCE

ASSOCIATION DES CHERCHEURS SCIENTIFIQUES COLONIAUX

M. R. DESCHIENS. — Nous appelons l'attention des membres de la Société sur la création d'un nouveau groupement, *l'Association des Chercheurs scientifiques coloniaux.*

Cette association a pour buts de grouper tous les chercheurs faisant ou ayant fait effectivement des travaux aux colonies et, d'une manière générale, l'étude de toutes les questions relatives à l'organisation des recherches scientifiques et la défense de leurs intérêts dans les pays d'outre-mer. Dès sa fondation elle a reçu le patronage de personnalités telles que MM. ALFRED LACROIX, Secrétaire Perpétuel de l'Académie des Sciences, E. SERGENT, Membre de l'Institut, les Professeurs E. BRUMPT et EM. PERROT, E. TANON, Membres de l'Académie de Médecine, F. SOREL, Directeur du Service de Santé au Ministère des Colonies, L. NORMET, Médecin-Général Inspecteur des Troupes Coloniales.

Les membres doivent obligatoirement avoir séjourné dans les pays d'outre-mer et publié des travaux sur des sujets de science coloniale. Le groupement compte déjà environ 200 adhérents. Toute documentation (Statuts, Spécimens du Bulletin, etc.) sera donnée sur simple demande adressée au Secrétaire administratif, MARCEL ROUBAULT, Chef de Travaux à la Faculté des Sciences, 191, rue Saint-Jacques, Paris (V^e^).

COMMUNICATIONS

ÉTUDE D'UN SÉRO-TEST D'IMMUNITÉ DANS LES FIÈVRES EXANTHÉMATIQUES

Par M. BALTAZARD

En 1910, Nicolle et Conseil (1) mettaient en évidence le pouvoir virulicide du sérum des convalescents de typhus épidémique, par l'épreuve de la séro-protection du singe : inoculation du sérum avant le virus ou en même temps que celui-ci mais séparément. Gavino et Girard (2) la même année obtenaient des résultats identiques, en utilisant une technique différente, inoculation au singe de sérum et de virus mélangés *in vitro*. De nombreux auteurs, par la suite, étudient le pouvoir virulicide du sérum sur le singe, le cobaye et même l'homme en employant toujours une de ces deux méthodes.

Dans la fièvre pourprée des montagnes rocheuses, Ricketts et Gomez (3) dès 1908 montrent sur le cobaye le pouvoir protecteur des sérums de convalescents par la méthode des inoculations séparées. De nombreux auteurs à leur suite confirment leurs constatations par la même méthode. Breinl (4), en 1926, étudie le pouvoir virulicide des sérums par la « sensibilisation » *in vitro*.

Dans la fièvre boutonneuse, Blanc et Caminopetros (5), expérimentant avec le sérum de deux anciens malades guéris depuis deux mois, montrent que ce sérum n'a pas tué le virus après 6 heures de contact à la température du laboratoire. Plus tard, Caminopetros, Pheloukis et Contos (6) montrent que le sérum d'un cheval guéri de la fièvre boutonneuse possède une action neutralisante nette.

Dans le typhus murin, Zinsser et Batchelder (7) mettent en évidence le pouvoir protecteur du sérum des cobayes convalescents, par la méthode du mélange *in vitro*. Plus tard, Zinsser et Castaneda (8) dosent de la même manière les anticorps du sérum d'un cheval immunisé par leur vaccin.

(1) Ch. Nicolle et Conseil. *C. R. Acad. Sc.*, 1910, CLI, p. 598.
(2) Gavino et Girard. *Publ. del Inst. Bacteriol. Nacional Mexico*, 1910.
(3) Ricketts et Gomez. *Jl. inf. dis.*, 1908, V, p. 221.
(4) F. Breinl. *Zschr. f. Imm. Forsch.*, 1926, XLVI, p. 123.
(5) G. Blanc et J. Camimopetros. *Arch. Inst. Past. Tunis*, 1932, XX, p. 343.
(6) J. Caminopetros, Th. Pheloukis et B. Contos. *Bull. Acad. Méd.*, 1933, CIX, p. 835.
(7) Zinsser et Batchelder. *Jl. exp. med.*, 1930, LI, p. 847.
(8) Zinsser et M. R. Castaneda. *Jl. exp. med.*, 1933, LVII, p. 391.

Blanc et Martin (1) titrent par la même méthode, sur le cobaye, le sérum d'ânes convalescents de typhus murin ou hyperimmunisés.

Des deux méthodes utilisées par les auteurs, d'une part inoculations séparées, simultanées ou non, du sérum et du virus, d'autre part mélange *in vitro* et inoculation à l'animal après un temps de contact plus ou moins long, la dernière est la seule qui donne des résultats précis. En effet, l'action du sérum sur le virus est une action de simple destruction, comme le montrent, les premiers, Doerr et Pick (2) qui, mélangeant le virus au sérum, constatent sa destruction totale au bout de deux heures. Pratiquement donc, le mélange du virus et du sérum *in vitro* donne à celui-ci, surtout après un temps de contact suffisant, son maximum de chances d'action.

Cependant les résultats sont souvent contradictoires. En effet, l'interprétation des expériences se faisant sur une réaction négative, la réceptivité médiocre et inégale du cobaye aux virus murin, boutonneux et même épidémique intervient pour fausser la lecture (3) et d'un autre côté, au contraire, il suffira parfois d'une quantité infime de virus ayant échappé à l'action d'un sérum même très actif pour déclencher une réaction chez le cobaye ; à plus forte raison, doit-on rejeter toute interprétation de la réaction du cobaye quand, positive, elle semble moins forte qu'à l'ordinaire (Doerr et Pick, Weil et Breinl, etc...)

Nous avons eu l'idée d'utiliser, pour l'étude du pouvoir virulicide des sérums, un procédé dont nous avions acquis la pratique à propos d'autres recherches.

En 1936 (4), nous avons décrit ici-même la réaction locale particulière obtenue par l'inoculation des virus murin et boutonneux à forte concentration dans le derme du cobaye, des animaux réceptifs et de l'homme. Le produit de broyage de la rate, des vaginales et des surrénales d'un cobaye infecté, dans 10 cm³ d'eau physiologique par exemple, y détermine dans 100 o/o des cas, après moins de 48 heures, une réaction inflammatoire spécifique localisée, accompagnée d'une forte élévation thermique, réaction à extension rapide avec tendance à l'escarre suivie de maladie générale.

Un peu plus tard (5) (6), nous décrivions le phénomène d'extinc-

(1) G. Blanc et L. A. Martin. *Arch. Inst. Past. du Maroc*, 1936, I, p. 473.

(2) Doerr et Pick. *Wiener Klin Wochensch.*, 1918, p. 829.

(3) Blanc et Martin (*loc. cit.*) montrent qu'un mélange virus + sérum n'infectant pas le cobaye, infecte toujours l'homme.

(4) M. Baltazard. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1936, XXIX, p. 403.

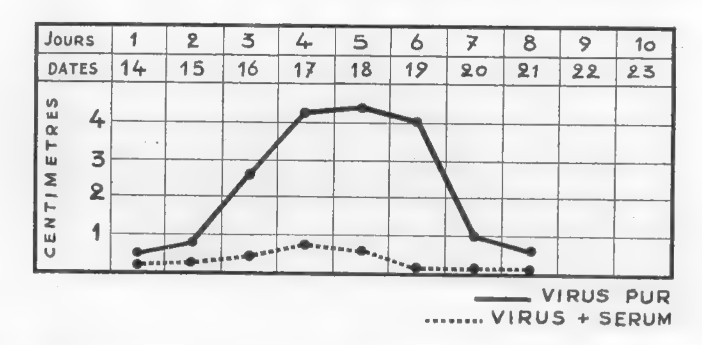
(5) Blanc et M. Baltazard. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, CXXIV, p. 428.

(6) Blanc et M. Baltazard. *C. R. Acad. Sc.*, 1937, CCV, p. 578.

tion de la réaction locale chez l'homme et le cobaye par la bile. Le virus pur était inoculé sur le flanc droit, le virus bilié sur le flanc gauche du cobaye. De cette façon, la réaction locale à étudier est lue par comparaison avec la réaction normale du même cobaye au virus pur.

Nous avons appliqué cette même technique à l'étude du pouvoir virulicide des sérums.

A une quantité de virus toujours identique (o cm^3 5 du broyat des vaginales, de la rate et des surrénales d'un cobaye en pleine réaction thermique et vaginalite), on ajoute une quantité variable (o cm^3 25, o cm^3 5 ou 1 cm^3) du sérum à étudier, on laisse en contact à la température du laboratoire, pendant un temps toujours semblable : 15 minutes. Au bout de ce temps, le mélange est inoculé dans le derme du flanc gauche d'un cobaye, qui reçoit en même temps à droite o cm^3 5 de virus pur additionné soit d'eau physiologique soit de sérum normal en proportions comparables. Dans



nombre d'expériences, un même cobaye recevait jusqu'à quatre inoculations dermiques : deux à gauche de virus + sérum (o cm^3 50 et 1 cm^3 par exemple), deux à droite, l'une de virus pur + eau physiologique ou sérum normal, l'autre, qui servait de test d'extinction maxima, avec du virus + un sérum déjà reconnu actif antérieurement.

On observe, avec les sérums actifs, tous les degrés d'extinction, jusqu'à l'extinction totale, où il ne se développe aucune réaction locale, tout le virus étant détruit. Ce non-développement, ou ce demi-développement sont rendus facilement lisibles par comparaison avec la lésion au virus pur qui évolue en face. La réceptivité locale du cobaye à l'inoculation dermique étant de 100 o/o et les réactions provoquées par une même quantité de virus étant rigoureusement semblables entre elles d'un cobaye à l'autre, nous avons adopté la notation suivante qui permet de lire avec précision les résultats et de les comparer entre eux.

Les lésions locales sont mesurées chaque jour au double décimètre.

Cette technique nous a donné des résultats d'une grande précision. D'une part elle supprime le facteur de la réceptivité inégale du cobaye, puisque comme nous l'avons dit, les cobayes réagissent à l'inoculation dermique dans la proportion de 100 o/o, d'autre part elle se montre infiniment plus sensible et sûre que l'inoculation intra-péritonéale.

Comme nous l'avons montré par ailleurs (1), l'importance de la réaction dermique est proportionnelle à la quantité de virus inoculée, alors que la réaction du cobaye par voie péritonéale est une, et non proportionnelle à la quantité de virus introduite.

L'action du sérum sur le virus étant une action de destruction, l'importance de la réaction dermique varie selon la quantité de virus subsistant. Un même mélange virus + sérum, qui donne sur des cobayes différents des réactions dermiques encore nettes et identiques entre elles, inoculé par voie péritonéale tantôt infecte le cobaye, tantôt ne l'infecte pas. Le phénomène est bien différent de ce que nous observions avec la bile où une quantité de virus bilié 1.000 fois suffisante pour déclencher la maladie du cobaye par voie péritonéale, ne produisait jamais la moindre réaction dermique.

Nous avons appliqué ce test à l'étude des quatre virus exanthématiques entretenus à l'Institut Pasteur du Maroc : le typhus murin (virus T. M. C. III), la fièvre boutonneuse (virus Bo III), le typhus épidémique (T. H. souche Ch. Nicolle), la fièvre pourprée des montagnes rocheuses (E. P. P. souche Parker).

Seuls deux de ces virus donnent une réaction locale par voie dermique, ce sont le typhus murin et la fièvre boutonneuse.

Pourtant, en appliquant le principe des immunités de groupe, nous avons pu voir que les sérums actifs de fièvre pourprée éteignaient le virus boutonneux au même titre que les sérums actifs de fièvre boutonneuse, de même que les sérums de typhus épidémique éteignaient le virus murin (2).

Nos recherches ont porté sur :

1° La date d'apparition des anticorps dans le sérum;

2° La durée de la présence des anticorps dans le sérum;

3° La détection des anticorps dans les infections inapparentes;

4° La conservation des anticorps dans les sérums *in vitro*;

5° Les variations des anticorps lors des réinoculations chez les immunisés.

(1) M. Baltazard. *Loc. cit.*

(2) L'action des sérums d'un groupe sur les virus de l'autre groupe sera consignée dans une étude ultérieure, que nous poursuivons sur les immunités intergroupes.

Au cours de ces recherches, commencées depuis une année, nous avons eu connaissance d'un article publié par Giroud (1).

L'auteur utilisant le virus murin de Casablanca (T. M. C. III) et suivant les techniques que nous avions publiées à propos de l'extinction de la réaction locale par la bile (2), décrit sur le lapin le phénomène d'effacement de la lésion dermique par les sérums d'hommes guéris de typhus épidémique.

Les constatations publiées par Giroud nous incitent à rapporter ici l'état actuel de nos recherches.

I. — Apparition des anticorps dans le sérum.

Elle est extrêmement précoce.

Chez le cobaye inoculé de typhus murin, les anticorps apparaissent dans le sérum avant que ne commencent la poussée thermique et la vaginalite, leur taux s'élève pendant la maladie et atteint son maximum au début de la défervescence.

Chez l'homme les anticorps sont déjà présents à un taux élevé au 8e jour de la maladie, avant la défervescence.

Dans la fièvre boutonneuse, il en est chez le cobaye de même que dans le typhus murin, les anticorps apparaissent pendant l'incubation.

Dans le typhus épidémique, les anticorps sont présents dans le sérum le dernier jour de la maladie chez le cobaye.

Dans la fièvre pourprée, les anticorps apparaissent précocement dans le sérum des cobayes, mais seulement dans le cas où l'infection doit être suivie de guérison. Si les cobayes font une infection mortelle, à aucun moment leur sérum ne possède le moindre pouvoir virulicide.

II. — Durée de la présence des anticorps dans le sérum.

Une série de dosages, échelonnés tous les mois, nous a montré la longue persistance des anticorps chez le cobaye pour les quatre virus étudiés. Seize mois après la guérison, le pouvoir virulicide du sérum n'a pas subi d'abaissement notable (en contradiction avec les travaux antérieurs — Weil et Breinl pour le typhus épidémique par exemple — qui notaient un abaissement rapide et la disparition du pouvoir virulicide en moins de douze mois).

(1) P. Giroud. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, CXXVII, 397.
(2) G. Blanc et M. Baltazard. *Loc. cit.*

Le sérum d'hommes guéris de typhus murin depuis trois ans possède un pouvoir virulicide fort. Le sérum d'un homme guéri de fièvre pourprée depuis deux ans possède un pouvoir virulicide très fort.

III. — Détection des anticorps dans les infections inapparentes.

Nous avons pu mettre en évidence, dans le sérum de cobayes faisant un typhus murin ou une fièvre boutonneuse inapparents, par inoculation de virus bilié, la présence d'anticorps pendant et après l'infection. Cette constatation, si elle peut être étendue à l'homme, a pour nous le plus grand intérêt. Le séro-test que nous proposons permettrait en effet d'étudier avec précision (et par une méthode plus facile que l'épreuve des vaccinés par virus murin pur que nous avons utilisée jusqu'à présent) les résultats de la vaccination soit par la méthode de G. Blanc, au virus murin vivant bilié, soit par d'autres méthodes, et d'établir un test d'immunité chez les vaccinés.

Nous poursuivons actuellement cette recherche des anticorps sur un grand nombre de vaccinés anciens et récents.

IV. — Conservation des anticorps dans les sérums « in vitro ».

La conservation des sérums à la température de + 4° n'altère en rien leur pouvoir virulicide. Des sérums de cobayes et d'hommes guéris de typhus murin, de fièvre boutonneuse, de typhus épidémique ou de fièvre pourprée conservent ce pouvoir plusieurs mois. Ainsi, un des sérums de convalescents du stock de l'Institut Pasteur d'Algérie (sérum 121), après 7 mois de conservation en glacière (+ 4°), n'a rien perdu de son pouvoir protecteur.

V. — Variations des anticorps lors des réinoculations chez les immunisés.

Nous publierons les résultats de ces recherches dans une étude ultérieure sur l'immunité ou la prémunition dans les fièvres exanthématiques.

Résumé

Les sérums d'animaux ou d'hommes guéris de typhus épidémique ou de typhus murin empêchent le développement de la réaction

dermique provoquée par l'inoculation de virus murin dans la peau du cobaye.

Les sérums d'animaux ou d'hommes guéris de fièvre boutonneuse ou de fièvre pourprée des montagnes rocheuses empêchent le développement de la réaction dermique provoquée par l'inoculation de virus boutonneux.

Ce séro-test précis, de lecture facile et rapide (moins de 4 jours), nous a permis de déceler :

— la présence des anticorps dès la période d'incubation ;

— l'augmentation de ces anticorps dans le sérum jusqu'à un maximum qui semble atteint dès le début de la défervescence ;

— l'absence des anticorps dans les infections mortelles ;

— la très longue persistance des anticorps chez les sujets guéris ;

— la présence d'anticorps dans les infections inapparentes ;

— la longue conservation des anticorps dans les sérums *in vitro*.

Nous poursuivons actuellement nos recherches sur l'immunité dans les fièvres exanthématiques à l'aide de ce séro-test.

Institut Pasteur du Maroc.

Discussion.

M. P. Giroud. — Je suis heureux d'apprendre les résultats de M. Baltazard qui confirment mes travaux portant sur 130 animaux (lapins et cobayes), entrepris en janvier 1937, concernant la séro-protection cutanée locale comme test rétrospectif du typhus exanthématique et de ses états d'immunité, et publiés dans une note préliminaire parue dans les *Comptes Rendus de la Société de Biologie* du 5 février 1938 (1).

Je remercie encore MM. Et. Burnet, P. Durand et J. Laigret qui m'ont fourni la plupart des sérums que j'ai utilisés. Je tiens à souligner que contrairement à ce que M. Baltazard croit, les réactions de séro-protection que j'ai décrites n'ont pas été réalisées avec le virus murin de Casablanca TMC III, que MM. Blanc et Baltazard m'avaient aimablement envoyé, mais avec le virus murin mexicain de Zinsser et le virus murin tunisien, Tunis Port I de H. Sparrow ; n'ayant le virus du Maroc que depuis peu (novembre 1937), je n'ai pu faire d'essai de séro-protection avec celui-ci.

Je souligne aussi que je ne me suis pas servi comme M. Baltazard le pense, d'une technique particulière de celui-ci, mais d'une part, de la simple technique de Römer utilisée dans le dosage des anticorps antidiphtériques et d'autre part, d'une réaction locale du

(1) P. Giroud. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1938, t. XXVII, p. 397.

derme que j'ai pu voir au cours d'essais de vaccinations par les cultures et que M. Baltazard avait lui-même constatée, comme du reste je l'ai fait remarquer dans ma note. Ce sont ces données qui m'ont fait penser à faire la séro-protection cutanée locale dans les fièvres exanthématiques, de nombreux essais antérieurs m'ayant montré la difficulté de la mise en évidence des anticorps même avec des sérums expérimentaux particulièrement actifs comme celui de Zinsser (1) et qui sont très faciles à doser par ma méthode comme j'ai pu le constater.

J'ai pu voir la présence des anticorps neutralisants au cours du typhus dès le 10e jour de l'inoculation chez le cobaye, dès le 9e jour chez un individu atteint de typhus murin et qui a été suivi plusieurs fois jusqu'après son apyrexie et dont je dois le sérum à l'obligeance de M. Paul Durand.

J'ai mis en évidence la présence des anticorps par ma technique longtemps après la disparition du typhus, 3 fois au bout de 3 ans, 2 fois au bout de 5 ans, 2 fois au bout de 18 ans, 1 fois au bout de 20 ans. Seuls les cas se rapportant à des typhus graves ont été étudiés lorsque le typhus remontait à plus de 5 ans.

Pour les infections inapparentes, je n'ai eu que des résultats négatifs avec les cobayes n'ayant pas réagi par de la fièvre à l'infection péritonéale. Par contre Mme Bru, mon aide de laboratoire, qui n'a jamais fait de typhus apparent et qui manipule les virus quotidiennement depuis 1933 présente un test de séro-protection remarquable. Un autre sujet ayant fait une réaction vaccinale très bénigne (6 jours à 37°8-38°) et dont le sérum a été prélevé 5 mois après, neutralise le virus d'une façon complète. De plus j'ai cherché à mettre en évidence les anticorps chez les sujets vaccinés par la méthode de Nicolle et Laigret.

La conservation des anticorps *in vitro* provoquant le test est certainement de longue durée. Mes premiers essais ont été faits avec des sérums prélevés en 1935 et conservés à la glacière à la température de 6°, non seulement ils portent sur du sérum de typhus historique mais sur du sérum de typhus malais et sur des sérums boutonneux.

J'ai pu constater que des sérums du typhus murin de Dakar que je dois à l'obligeance de M. Durieux neutralisent d'une façon remarquable le virus murin du Mexique et celui de Tunis.

Cette réaction m'a permis, grâce à l'obligeance de mon ami Paul Durand, de différencier aisément les individus ayant eu une infection typhique exanthématique vraie de ceux qui n'ont fait qu'une fièvre de Malte ou une infection typhoïdique et qui présentent une réaction de Weil et Felix positive.

(1) P. Giroud. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, 1935, t. XXIV, pp. 475-479.

L'AGALAXIE CONTAGIEUSE DE LA CHÈVRE AU LIBAN (1)

Par L. PIGOURY

Pour saisir l'importance économique de l'agalaxie pour le Liban, il faut savoir que le troupeau caprin représente, à lui seul, plus de la moitié de la valeur du cheptel local. Celui-ci compte environ 450.000 caprins, répartis en troupeaux de 100 à 500 têtes, que l'on exploite pour le lait et accessoirement pour la viande et les poils.

La maladie existe vraisemblablement depuis fort longtemps dans le pays ; mais, jusqu'ici elle n'avait pas encore été identifiée. C'est en examinant un troupeau dont certains sujets étaient atteints de mammites et d'arthrites que nous avons pensé à l'agalaxie. L'examen bactériologique de lait et de liquide articulaire suspects confirma cette hypothèse. Nous avons été ainsi amené, après avoir identifié la maladie, à en faire l'étude épidémiologique, clinique, bactériologique, expérimentale et thérapeutique.

Identification de la maladie.

Une jeune chèvre non laitière reçoit dans l'articulation du genou 1 cm^3 de lait de chèvre atteinte de mammite et d'arthrite ; en quelques jours une arthrite grave se déclare, suivie d'une arthrite secondaire à l'autre genou. Le liquide synovial de ce dernier, prélevé aseptiquement et ensemencé en bouillon-sérum, fournit en 3 jours une culture exempte de bactéries banales et transmissible en série. L'examen après coloration révèle l'existence d'un germe ayant les caractères morphologiques et tinctoriaux du microbe de l'agalaxie. La filtration est positive sur bougie Berkfeld V, tandis qu'elle échoue avec les bougies N et W. L'inoculation de cultures reproduit les symptômes de l'agalaxie.

Epidémiologie.

Au Liban, l'agalaxie est une affection saisonnière et périodique qui sévit par petites épizooties d'extension limitée.

Elle coïncide avec la période de lactation des chèvres. Les premiers cas apparaissent au début du printemps, après la mise bas ;

(1) Nous remercions M. Nehme, chef du Service Vétérinaire du Liban, de l'aide matérielle qu'il nous a apportée.

leur nombre s'accroît pendant l'été et la régression s'effectue en automne.

Il est rare qu'un troupeau soit atteint 2 années consécutives ; les épidémies s'observent en moyenne tous les 2 ou 3 ans. Cette périodicité est sans doute imputable à la résistance temporaire conférée par la maladie.

Symptômes.

Nous n'avons constaté que la forme subaiguë évoluant sans signes généraux marqués.

Chez les chèvres en lactation, le premier symptôme est une mammite, unilatérale ou double, d'intensité variable. L'inflammation mammaire est parfois si discrète qu'elle passe inaperçue et on observe seulement une diminution soudaine de la sécrétion lactée. Plus généralement, la glande est légèrement tuméfiée, quelque peu sensible et à peu près tarie. On peut noter une réaction des ganglions rétro-mammaires.

Les caractères du lait sont plus ou moins modifiés. A peine altéré dans les formes frustes, ce liquide devient épais, visqueux, jaune verdâtre et purulent dans les formes plus graves.

Les symptômes mammaires s'amendent en 10 à 15 jours ; souvent il subsiste une induration glandulaire diffuse ou localisée. La sécrétion lactée reste toujours très diminuée ou totalement abolie jusqu'à la mise bas suivante. Elle se rétablit alors normalement dans la plupart des cas.

Chez les femelles laitières, qui presque toutes présentent des localisations mammaires, on voit en outre apparaître des arthrites dans 10 à 20 o/o des cas. Ces lésions se manifestent une semaine environ après le début de la maladie. D'ordinaire, une seule articulation est atteinte. La localisation habituelle est le genou ; le grasset et le jarret sont touchés plus rarement. Les signes articulaires, plus ou moins accusés, varient de la simple raideur dans la démarche à l'arthrite aiguë entraînant une impotence fonctionnelle quasi totale. La guérison spontanée est de règle en un ou plusieurs mois, sauf dans les arthrites très graves dont la terminaison est une ankylose incurable.

Nous n'avons rencontré qu'un seul cas de lésion oculaire (kératite unilatérale), chez une chèvre atteinte de mammite et d'arthrite.

Les mâles et les femelles non laitières ne présentent que la forme articulaire de l'affection ; la morbidité est de 10 à 15 o/o seulement.

D'une façon générale, la maladie est plus bénigne pour les sujets

antérieurement atteints que chez les animaux neufs. Les premiers bénéficient sans doute d'un certain degré d'immunité.

La mortalité est nulle.

Propagation de la maladie.

L'affection se propage très lentement au sein du troupeau ; 3 à 4 mois sont nécessaires à l'évolution complète d'une enzootie. La contagion se fait vraisemblablement par les mains du trayeur pour les chèvres en lactation et par la voie digestive pour le reste de l'effectif.

La transmission d'un troupeau à l'autre peut s'effectuer par l'introduction de malades ou de convalescents en milieu indemne ; plus fréquemment, la contamination doit se produire par l'ingestion d'aliments et d'eau de boisson souillés, car les troupeaux d'un ou de plusieurs villages pacagent habituellement sur les mêmes pâturages et s'abreuvent aux mêmes points d'eau.

Bactériologie.

Les souches que nous avons isolées présentent des caractères morphologiques et tinctoriaux superposables à ceux décrits par Bridré et Donatien (1), puis par Nowak et Lominski (2).

Cultures. — Nous avons utilisé du bouillon de bœuf additionné de 15 o/o de sérum normal de cheval. Avec ce milieu, les cultures initiales, à partir du liquide d'arthrite, étaient visibles le troisième jour, en présence d'un tube témoin. Depuis le quatrième repiquage, le trouble du milieu est très net dès la quarante-huitième heure. La richesse de la culture atteint son maximum vers le quatrième ou le cinquième jour. Pour la conservation des souches, les repiquages doivent être effectués chaque semaine, sinon le développement du germe est lent et difficile. En laissant la souche en aérobiose 15 jours à 37°, température pourtant favorable, la nouvelle culture n'apparaît qu'en 4 à 5 jours ; elle est décelable après 5 à 9 jours seulement, lorsque la souche séjourne 3 semaines à l'étuve ; au delà de 5 semaines, la vitalité du microbe disparaît.

L'ensemencement sur gélose-sérum fait apparaître, le troisième jour, de très petites colonies translucides qui s'opacifient et, vers le dixième jour, prennent l'aspect caractéristique « en clou ».

Filtration. — Le germe que nous avons isolé traverse la bougie Berkefeld V, mais il est arrêté par les bougies N et W. Dans le filtrat, la culture pousse plus lentement que d'ordinaire ; le trouble n'est décelable qu'au quatrième jour ; mais dès le premier repiquage il apparaît en 48 heures, comme avant filtration.

Diagnostic bactériologique.

Le procédé de choix pour isoler et identifier l'agent spécifique de l'agalaxie semble être l'ensemencement en bouillon-sérum du liquide d'arthrite de malades, recueilli aseptiquement en solution citratée. A l'encontre du lait, la synovie est, en effet, rarement souillée par des bactéries banales et il est relativement facile d'obtenir d'emblée des cultures pures. On peut ensuite vérifier les caractères bactériologiques et le pouvoir pathogène du germe. Le prélèvement aseptique de la synovie est considérablement facilité par l'emploi de vénules « Bayer » contenant du citrate de soude et munies de fortes aiguilles, pour usage vétérinaire.

Etude expérimentale.

Chez 2 chèvres laitières, l'inoculation sous-cutanée de 5 cm^3 de lait virulent à l'une et de 2 cm^3 de cultures à l'autre provoqua, vers le 6e jour, une hyperthermie fugace de 0°5 à 1°, suivie d'une diminution importante de la sécrétion lactée, plus accusée dans un quartier que dans l'autre. Les signes mammaires, très discrets, consistaient en une inflammation diffuse et une légère sensibilité de la glande. Le lait, peu altéré en apparence, donnait à la sédimentation un culot leucocytaire relativement abondant. Trois semaines après le début de la mammite, la sécrétion lactée était complètement tarie chez l'une des chèvres, tandis que chez l'autre on observait une amélioration notable. Il ne se produisit ni lésions articulaires, ni lésions oculaires.

L'*inoculation intracarpienne* de 1 cm^3 de lait virulent à une chevrette et de 1/2 cm^3 de liquide d'arthrite spécifique à un bouc détermina, le deuxième jour dans le premier cas (précocité imputable à la présence de germes étrangers) et le cinquième jour dans le second, une élévation thermique durable de 1°5 et des signes d'arthrite aiguë close, avec suppression totale de l'appui en quelques jours. Pour les 2 sujets, la lésion primitive fut suivie d'une autre arthrite au genou opposé, 12 jours environ après l'inoculation. Des cultures pures du microbe de l'agalaxie purent être obtenues à partir des lésions secondaires.

Chez le mouton, l'inoculation de 0 cm^3 5 de culture jeune dans le genou détermina des phénomènes superposables aux précédents. Au surplus, une semaine après l'injection, apparut une kératite diffuse unilatérale.

Thérapeutique.

Nous avons essayé préventivement et à titre curatif le stovarsol en solution à 10 o/o et l'urotropine en solution à 20 o/o, en injections sous-cutanées. Dans tous les cas, nous avons effectué une injection unique pour rester dans le cadre des possibilités pratiques; car la pénurie du personnel sanitaire libanais ne permet pas de multiplier les interventions.

Traitement curatif : 27 malades reçoivent o g. 75 de stovarsol; 25 autres 2 g. d'urotropine; enfin 5 sont laissés comme témoins. Les deux traitements sont très bien supportés : aucune réaction locale ou générale. Le stovarsol abrège l'évolution des lésions mammaires et articulaires et favorise le retour de la sécrétion lactée. Par contre, chez les sujets traités à l'urotropine, la maladie suit son cours normal, comme chez les témoins.

Traitement préventif : injection de o g. 5 de stovarsol à 4 chèvres indemnes et de 1 g. d'urotropine à 20 sujets également indemnes. Pendant la première semaine, aucun cas nouveau ne se déclare, mais par la suite, dans les 2 lots, plusieurs sujets contractent la maladie sous sa forme habituelle.

La brièveté des traitements institués — injection unique au lieu des 3 à 8 injections de la thérapeutique classique — n'autorise pas un jugement sur la valeur absolue des produits utilisés; mais il apparaît nettement que le stovarsol curatif est plus efficace que l'urotropine. En ce qui concerne la chimio-prévention, elle semble très aléatoire, quel que soit le médicament employé. L'organisme n'est en effet protégé par l'agent chimique que pendant un délai limité, tandis que les malades disséminent le virus, par le lait notamment, pendant de longs mois.

*
* *

En résumé, l'agalaxie contagieuse de la chèvre existe au Liban, comme dans la plupart des pays méditerranéens. Il est probable qu'elle atteint également les moutons du pays qui, nous l'avons vu, sont réceptifs à la maladie expérimentale.

L'affection sévit tous les 2 ou 3 ans, du printemps à l'automne. Susceptible d'évoluer sous une forme grave, toujours mortelle, ainsi que l'a signalé récemment Debonera (3) en Grèce, elle ne semble revêtir au Liban que la forme subaiguë, médicalement bénigne. Les localisations mammaires apparaissent sur presque toutes les femelles laitières; les arthrites sont moins fréquentes et les lésions oculaires tout à fait exceptionnelles. Economiquement parlant, la

maladie est redoutable, en raison de la réduction considérable de la production laitière qu'elle provoque dans les troupeaux contaminés.

Il est facile d'identifier le germe spécifique à partir du liquide d'arthrite.

Pour le traitement des malades, le stovarsol, en injection sous-cutanée unique, nous a donné des résultats satisfaisants, peut-être il est vrai grâce à la gravité modérée de l'affection; l'urotropine s'est montrée beaucoup moins efficace. La chimio-prévention semble très aléatoire.

Laboratoire Vétérinaire des Troupes du Levant.

Bibliographie

1. Bridré et Donatien. — Le microbe de l'agalaxie contagieuse du mouton et de la chèvre. *Ann. Inst. Pasteur,* 1925, t. XXXIX, p. 926.
2. Nowak et Lominski. — Morphologie et évolution du microbe de l'agalaxie contagieuse des ovins et des caprins dans les milieux nutritifs. *Ann. Inst. Pasteur*, 1934, t. LIII, p. 438.
3. Debonera. — Une forme particulière et grave d'agalaxie contagieuse. *Rec. Méd. Vétér. Alfort*, 1937, t. CXIII, p. 79.

LA SYMPATHECTOMIE PÉRI-ARTÉRIELLE DANS LE TRAITEMENT DES ULCÈRES DE LA LÈPRE NERVEUSE

Par J. MARTY

La communication de J. Tisseuil : « Le synthol soufré dans le traitement des ulcères de la lèpre nerveuse » (Société de Pathologie exotique, séance du 10 novembre 1937) nous a donné l'idée de faire connaître les résultats que nous avons obtenus contre ces mêmes ulcères par la sympathectomie péri-artérielle. Nous ne voulons point opposer les deux traitements; mais nous pensons, au contraire, que leur combinaison pourrait donner de très bons résultats. En outre, ceux qui n'ont pas de synthol soufré à leur disposition, mais qui possèdent un tout petit matériel chirurgical, pourront souvent soulager ces misérables porteurs de maux perforants rebelles aux thérapeutiques habituelles.

En intervenant sur le sympathique fémoral, nous avons pu guérir de leurs maux perforants les quatre malades auxquels nous avons appliqué ce traitement. Les deux premières observations proviennent de la Colonie agricole d'Edéa (Cameroun), les deux autres de la Colonie de Lambaréné (Gabon).

Observation I. — N'Gock. Homme, 35 ans. Lèpre mixte.

Présente au pied droit trois maux perforants : l'un couvre le talon et une grande partie de la semelle (un bon tiers de la surface de la plante), les deux autres sont au niveau de la tête du 1er et du 5e métatarsien. Bacille de Hansen dans le produit de grattage de ces ulcères qui évoluent depuis deux ans. Malgré des soins réguliers, tant locaux que généraux, aucune amélioration ne se manifeste.

Sympathectomie péri-fémorale le 24 octobre 1935.

Le 13 novembre suivant, soit à peine trois semaines après, la cicatrisation est presque totale ; elle le sera au bout d'un mois. Notre camarade Paravisini nous a donné des nouvelles de ce malade : il est resté guéri de ses ulcères jusqu'à sa mort, par péritonite, le 10 février 1936.

Observation II. — Bikaï. Homme, 35 ans. Lèpre mixte.

Depuis deux ans a deux ulcères au niveau des têtes des 1er et 5e métatarsiens droits. Traité régulièrement depuis février 1935 sans aucune amélioration locale. Bacille de Hansen dans le produit de grattage.

Sympathectomie péri-fémorale le 30 octobre 1935.

Cicatrisation complète le 13 novembre suivant.

En juillet 1937 (renseignements de Paravisini) il reste guéri de ses anciens ulcères mais présente une nouvelle ulcération marginale externe depuis 7 mois.

Observation III. — Endama. Homme, 30 ans. Lèpre nerveuse.

A au pied droit, depuis deux mois, une vaste ulcération garnissant toute la face dorsale depuis la tibio-tarsienne jusqu'à la naissance des orteils, du bord externe au bord interne du pied ; les tendons extenseurs sont à nu ; début de sphacèle des 3e et 4e orteils. A la face plantaire, mal perforant de 3 cm. de diamètre. Au pied gauche : ulcération sur le bord interne du gros orteil, ulcération de 3 cm. de diamètre au talon.

Sympathectomie péri-fémorale droite, le 13-5-37.

Le 28-5, l'ulcération est entièrement comblée, les tendons recouverts et sur les bords la cicatrisation s'est effectuée sur 1 cm. 5 ; la sphacèle est limité à une petite portion du 3e orteil. L'aspect de cette plaie est excellent alors que les ulcérations du pied gauche sont toujours atones.

Le 20-6, il ne reste qu'une petite surface non épidermisée au centre de l'ancienne plaie.

Le 15-7, l'épidermisation est totale ; la cicatrice est d'excellente qualité.

Il a fallu deux mois pour guérir ce malade, mais il faut tenir compte des dimensions un peu anormales de l'ulcération.

Observation IV. — Betoeh. Femme, 38 ans. Lèpre nerveuse.

Depuis 6 mois présente deux maux perforants plantaires droits allant jusqu'au plan osseux, ayant 6 cm. chacun de diamètre.

Bacille dans l'exsudat.

Le 25-5-37, artériectomie fémorale droite.

Le 20-6, les ulcérations se sont comblées. Le 2-7, l'ulcération antérieure est guérie ; la postérieure a un diamètre très réduit.

Le 15-7, guérison totale.

Il est évident qu'on peut nous objecter que trois malades sur quatre n'ont pas été suivis assez longtemps et que le quatrième fait une nouvelle ulcération sur le même pied. Néanmoins, ces résultats

nous paraissent appréciables, d'autant plus que nos opérés étaient relativement âgés, en mauvais état général et à un stade avancé de leur lèpre. Sur des malades moins déficients il est vraisemblable que l'action serait encore plus nette.

D'un autre côté l'effet moral obtenu n'est pas négligeable : souvent ces porteurs d'ulcères, condamnés au pansement perpétuel, désespèrent de voir un jour s'amorcer la guérison. Même si nos résultats ne doivent être que temporaires (et peut-être seront-ils définitifs) ils leur donnent confiance et leur font espérer qu'ils seront un jour entièrement guéris.

Conclusion

Chez quatre malades atteints de maux perforants hanséniens, nous avons obtenu une guérison rapide des ulcères par la sympathectomie péri-fémorale.

SUR L'ÉPIDÉMIE DE CHOLÉRA DE CHANGHAI EN 1937 (CONCESSION FRANÇAISE)

Par J. RAYNAL et Y. LIEOU

Après une éclipse de cinq années, le choléra vient de faire une nouvelle apparition dans la région de Changhaï et sur les Concessions, au déclin de l'été 1937.

L'allure cyclique des manifestations du choléra épidémique, explosant à certaines époques avec des périodes intercalaires de latence de plusieurs années, est un fait bien connu dans les pays d'Asie. Ce caractère cyclique, que certains tendent à rattacher à des conditions météorologiques particulières, avait déjà retenu l'attention dans la région de Changhaï. En outre, un caractère saisonnier, manifestement en rapport avec la température, domine encore l'épidémiologie du choléra dans les bouches du Yang-Tsé : les épidémies, les années tout au moins où elles apparaissent, y sévissent pendant la période chaude de l'année, éclatant habituellement en juin ou juillet pour se terminer en octobre-novembre.

Cette fois-ci cependant, les premiers mois chauds se sont écoulés sans alerte. On pouvait espérer que, comme les années précédentes, la menace du choléra était définitivement écartée quand brusquement, fin août, une dizaine de jours après le début des hostilités sino-japonaises dans la région nord des Concessions, les premiers cas de choléra apparurent.

Origine. — Il est très difficile de préciser leur origine exacte :

si d'aucuns pensent à un choléra d'importation, l'hypothèse d'un réveil épisodique dans un foyer endémique peut aussi être soutenue.

En faveur d'une importation possible, il est à noter qu'une sévère épidémie de choléra a sévi pendant les mois de juin, juillet et août dans l'île de Hainan d'abord, puis à Canton, et que Hongkong n'est pas demeuré indemne. Or, Changhaï est en relations maritimes constantes avec ces ports. D'autre part, l'éclosion de l'épidémie a coïncidé avec l'arrivée, dans les alentours de Changhaï, de deux armées à effectifs importants dans lesquelles le choléra a fait des ravages et l'on pourrait à bon droit se demander si cet afflux de troupes, venu d'autres régions, n'aurait pas constitué un facteur d'importation.

Un réveil sur place pourrait trouver aussi son fondement dans l'état météorologique particulier de l'année 1937. De nombreuses études statistiques ont semblé nous orienter sur place vers l'idée que des conditions météorologiques déterminées interviennent pour expliquer les apparitions cycliques du choléra ; pour la région de Changhaï, ces facteurs seraient : une diminution notable de la quantité d'eau tombée pendant les mois précédents allant de pair avec une forte chaleur et un degré hygrométrique très élevé au moment de l'épidémie. D'après les renseignements et les chiffres qui nous ont été aimablement communiqués par l'Observatoire de Zikawei, ces conditions ont été justement réalisées en 1937.

Eclosion et évolution. — Quoi qu'il en soit de son origine, un des principaux facteurs qui ont motivé l'éclosion et l'extension de l'épidémie sur les Concessions et en particulier sur la Concession Française, est, sans contredit, l'immigration importante de réfugiés dans ces deux villes.

Tous les ans, les Autorités sanitaires des Concessions, en plus de mesures d'hygiène plus générale dirigées contre le choléra (hygiène urbaine générale renforcée par des arrosages fréquents des lieux publics et par la lutte contre les mouches) commencent, vers le mois d'avril, une campagne de vaccination anticholérique. Sur la Concession Française, environ le quart de la population chinoise arrive ainsi à être immunisée chaque année. C'est depuis que ces dernières mesures ont été prises que le choléra n'avait, même pas à titre sporadique, réapparu sur les Concessions pendant quatre ans.

Au moment où éclata l'épidémie, une centaine de milliers de vaccinations avaient été déjà pratiquées sur la Concession Française.

Admettons que plus de 500.000 réfugiés ne soient pas venus s'entasser par surcroît dans la ville, amenant avec eux un surplus de misère et de promiscuité et augmentant un terrain débilité et non

vacciné. On peut se demander si le choléra, d'origine exogène ou endogène, aurait pu se manifester sous forme épidémique.

La première identification du vibrion cholérique dans les selles de malades fut faite par le Laboratoire de la Santé publique de la Concession Internationale, le 23 août 1937.

Sur la Concession Française, la déclaration des premiers cas date du 30 août. Dès les premiers jours du mois de septembre, le choléra prenait franchement une allure épidémique. Le nombre des cas, en progression graduelle chaque jour, atteignait son point culminant vers la mi-septembre (le 11 septembre, 146 cas furent déclarés). Fin septembre déjà le nombre des cas quotidiens avait nettement diminué et, à partir de la mi-octobre, le lysis de la courbe épidémique était terminé, laissant après lui une traîne de quelques cas échelonnés jusqu'en fin novembre. A partir du 8 décembre, aucun cas de choléra n'a plus été signalé sur la Concession Française (1).

Tableau montrant par périodes de trois semaines le nombre des cas de choléra sur la Concession Française.

Période de trois semaines	Chinois		Etrangers (2)		Total	
	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès
29-8 au 18-9	877	125	24	11	895	134
19-9 au 9-10	685	140	13	4	704	146
10-10 au 30-10	139	20	1	0	140	20
31-10 au 20-11	24	4	2	1	26	5
21-11 au 11-12	9	1	0	0	9	1
Total	1.734	290	40	16	1.774	306

Morbidité. — Il n'est pas possible d'assigner à cette épidémie un taux de morbidité rigoureusement exact. Le conflit sino-japonais a porté de grandes perturbations dans les chiffres de la population de la Concession Française : les derniers recensements donnaient 454.231 Chinois et 23.398 Etrangers de diverses nationalités dont 20.000 au moins de nationalité russe; mais l'afflux énorme

(1) A titre documentaire, il convient de rapporter que l'épidémie a suivi la même évolution sur la Concession Internationale où le nombre des cas, par mois, a été le suivant : août : 8; septembre : 1.154 (dont 6 étrangers); octobre : 508 (dont 2 étrangers) ; novembre : 147.

(2) Il convient de noter que les cas étrangers sont en majorité de nationalité russe : pour les autres nationalités ils se décomposent ainsi : 1 Allemand, 1 Américain, 3 Français, 2 Polonais, 1 Portugais.

des réfugiés venus chercher asile sur les Concessions aurait, d'après les moins généreuses estimations, fait plus que doubler la population chinoise.

On peut estimer que les 1.734 chinois doivent traduire un taux de morbidité de 1,5 à 2 o/oo pour la population chinoise. De même pour la population étrangère, ce taux serait d'environ 1,5 o/oo.

Mortalité. — On peut estimer approximativement que la mortalité générale par choléra se chiffre aux environs 20 à 25 o/o.

Si l'on considère la totalité des chiffres enregistrés (cas et décès déclarés par les médecins ou les hôpitaux), elle serait globalement de 17,25 o/o et il semblerait que la mortalité dans l'élément étranger (40 o/o) dépasse de plus du double la mortalité de l'élément chinois (16,72 o/o).

Cependant il serait imprudent d'accorder une foi absolue aux taux précédents, étant donné que tous les cas déclarés par les hôpitaux chinois peuvent être présumés des cas cliniques, dont le contrôle bactériologique, s'il a existé, n'a pas été fait au Laboratoire Municipal de la Concession Française.

Plus exacts apparaîtront sans doute les chiffres suivants, basés sur des cas traités à l'Hôpital Sainte-Marie (Concession Française). Leur nombre en paraîtra faible sans doute, mais comme ils ont tous donné lieu à des confirmations bactériologiques au laboratoire, ils ne peuvent être sujets à aucune caution :

85 cholériques chinois ont donné 19 décès (mortalité de 22,35 o/o) et 23 cholériques étrangers ont donné 8 décès (mortalité de 34,78 o/o).

Recherches bactériologiques. — Pour le dépistage des cas, la recherche du vibrion cholérique dans les selles a été demandée 207 fois au Laboratoire Municipal de la Concession Française : les cultures ont donné 118 résultats positifs.

A titre épidémiologique, 128 recherches de vibrion cholérique ont été effectuées pendant les mois de septembre et d'octobre. Dans aucun cas, la présence de vibrions cholériques n'a été décelée dans les eaux de provenances diverses : eaux du Whang-Po, eaux de puits profonds (98 recherches), eaux de mares, etc... qui ont été examinées à cet effet.

Mesures prophylactiques. — Nous avons déjà fait mention des mesures prises annuellement dès le début de l'été et en dehors de toute épidémie par les Autorités sanitaires.

On peut se figurer aisément la nature des difficultés avec lesquelles ces Autorités se sont trouvées aux prises, du fait du surpeuplement de la Concession et des hostilités sino-japonaises qui

ont encore amené avec elles leur cortège de journées douloureuses pour la Concession.

Malgré son faible effectif d'Inspecteurs sanitaires, grâce à la collaboration dévouée et au zèle de tous ses employés, le Service d'Hygiène et d'Assistance de la Municipalité Française de Changhaï, dirigé par le docteur J. Rabauté, secondé par le docteur Y. Palud, a pris, dès le début, et a assuré ensuite la parfaite application de toutes les mesures utiles pour enrayer l'épidémie :

Le dépistage des cas de choléra, leur isolement et leur hospitalisation immédiate, les désinfections des locaux et la vaccination des contacts ont été harmonieusement réglés ;

la vaccination anticholérique en masse, par équipes fixes et par équipes mobiles, a été renforcée et, sur un rythme accéléré, plus de 200.000 vaccinations nouvelles sont venues s'ajouter aux 100.000 vaccinations de la campagne annuelle ;

une grande partie des réfugiés a été installée dans des camps rapidement aménagés où ils furent l'objet de soins particuliers : désinfections des locaux, surveillance des eaux de boisson, évacuation des immondices et vaccination collective.

Le problème de l'enlèvement des ordures et de l'évacuation du « sewage » a été particulièrement délicat pour une population qui avait plus que doublé en quelques jours dans une ville, véritable « vase clos », cernée de tous côtés par les armées chinoises et japonaises aux prises ; il a cependant été résolu.

C'est certainement, pour une grande part, grâce à la célérité et à la judicieuse application de toutes ces mesures que l'épidémie de 1937, sur la Concession Française, de Changhaï n'a pas fait, à tout prendre, un nombre considérable de victimes, eu égard aux très mauvaises conditions dans lesquelles elle avait pris naissance.

Institut Pasteur de Changhaï.

LE CHOLÉRA DE 1937 DANS LA CONCESSION FRANÇAISE DE CHANGHAI

Par J. MALVAL et Y. PALUD

Les événements de guerre qui, au cours de l'été dernier, se sont déroulés aux abords de Changhaï et dans Changhaï même, ne sont pas encore oubliés. Ils ont été aggravés par l'apparition d'une épidémie de choléra pour laquelle tous les renseignements ne sauraient encore être donnés. Les notes qui suivent présentent l'affection dans le cadre de la Concession Française.

Conditions générales d'existence et d'hygiène.

En superficie, comme en population, la Concession Française représente seulement le sixième de l'agglomération changhaïenne. Dans sa totalité, celle-ci comprend en effet 3 villes distinctes :

Ville chinoise proprement dite (environ 1.500.000 hab.), encerclant les Concessions étrangères, par les faubourgs industriels de Poutong, Chapei, Nantao et l'ancienne cité murée.

Concession Internationale (1.100.000 hab. dont 32.000 étrangers), groupant la majeure partie du port fluvial et le centre des affaires.

Concession Française enfin (500.000 hab. dont 28.000 étrangers), centre de négoce actif et d'artisanat près du Whampou, zone de résidences étrangères à l'opposé.

Chacune de ces villes a, en propre, son administration, ses services publics et, en particulier, ses services d'hygiène. Chacune traite les problèmes urbains comme elle le juge expédient. Il en résulte des conditions sanitaires un peu inégales dans chacun de ces territoires ; comme ils sont étroitement connexés, cela ne va pas sans répercussions d'ensemble.

Le climat, comme celui du bas Yangtsé, est de type subtropical : été pluvieux et hiver doux. Dénué de tout relief, jadis marécageux, le sol est d'origine alluvionnaire : fait d'importance mineure en milieu urbain.

Sur une superficie de 10 km², la population est inégalement dense ; le chiffre excessif de 150.000 au kilomètre carré est vrai pour le tiers Est de notre territoire. De plus, cette population s'accroît rapidement d'année en année. Si bien qu'il y a entassement indéniable et apparemment progressif. La salubrité est aussi contrariée par le mode de vie du Chinois, par son genre d'alimentation riche en crudités laissant quantité de déchets. Dans un tel milieu, la souillure des marchés, des éventaires, de la voie publique en un mot, est difficilement évitable. Tous ces éléments sont de constatation banale en Chine.

Numériquement négligeable, et d'hygiène bien meilleure, la population étrangère ne mérite pas de mention particulière. Toutefois une partie de la collectivité russe, nombreuse chez nous (11.000), est miséreuse et vit dans des conditions aussi fâcheuses que les Chinois.

L'eau d'alimentation provient du réseau urbain et de puits divers. L'usine française est sise à Nantao ; le captage y est effectué dans le courant pollué du Whampou ; l'épuration se fait par décantation, passage sur filtres submergés, et enfin chloration. La majo-

rité de la population est tributaire de cette eau qu'un contrôle permanent garantit parfaite. Quant aux puits, les uns très profonds (150 à 200 m.) alimentent des groupes de buildings modernes; d'autres au contraire, sortes de puisards défectueux, subsistent dans de petits villages chinois oubliés au sein de la grande ville. L'eau en est périodiquement contrôlée, ses usagers ne la consomment guère qu'après ébullition; elle n'en est pas moins suspecte.

L'évacuation des nuisances se présente de manière beaucoup moins favorable. Péniblement arrachées aux récupérateurs, les gadoues sont collectées en camions, et par sampans, éloignées jusqu'au Yangtsé. Des drains et égouts de moyen calibre déversent les matières usées liquides soit au Whampou (système perpendiculaire), soit dans l'eau demi-stagnante de la lisière Sud. La souillure inévitable de cette dernière (crique de Zi Ka Wei) est d'autant plus fâcheuse qu'à son contact vit une nombreuse population flottante de bateliers. Quant aux excreta, la grande masse qui échappe au tout à l'égout, fait l'objet de manipulation dans des seaux de bois et de transport quotidien en caissons relativement étanches, vers la périphérie. Des jonques distribuent ultérieurement le précieux engrais aux jardiniers de la banlieue.

Le caractère assez défectueux de ces pratiques est évident.

D'autre part, la coutume chinoise d'entreposer les cercueils un peu partout, en attendant parfois longtemps l'inhumation définitive, est encore une tradition dangereuse.

Aussi, quoique très supérieure à celle de bien des villes chinoises, l'hygiène de notre Concession n'est pas parfaite. L'état sanitaire est en fragile équilibre. Les maladies à contage hydrique ou fécal y trouvent un milieu naturellement favorable.

C'est le cas du choléra, lors de ses récentes apparitions de 1926, 1929 et 1932. Cette dernière, débutant fin juillet, causa 766 cas et 52 décès. Elle faisait suite à l'exode, dû aux inondations de l'été 1931, et aux hostilités de février 1932 à Chapei.

Conditions épidémiologiques de 1937.

Ces mêmes facteurs, mais simultanés, s'observent en 1937.

Guerre. — Du 13 août au 11 novembre, des hostilités terrestres, navales et aériennes se poursuivent au contact des Concessions. Les effectifs engagés sont de plusieurs centaines de mille hommes. Pendant la majeure partie du temps considéré, c'est une guerre de position ayant Changhaï pour pivot. Notre Concession touche aux arrières chinois. Elle participe aux échanges avec l'avant, reçoit des blessés (au moins 5.000). Ultérieurement, ses confins sont balayés

par des opérations de mouvement, des troupes chinoises s'y font interner (6.000), les hostilités s'éloignent alors.

Pendant trois mois, notre territoire a des communications fluviales et maritimes réduites, des relations terrestres progressivement restreintes, tandis que subsiste le contact du champ de bataille. La situation n'est pas celle d'une ville assiégée, mais l'état d'isolement n'en est pas moins particulier.

Exode. — Il est déjà sensible avant le début soudain des hostilités. Les plus prudents, les plus aisés, viennent s'abriter les premiers; ils se casent sans peine. Le 13 août, c'est la panique, un reflux général des habitants de la banlieue Nord, Hongkew, Chapei, auxquels se joignent les campagnards de Wousong et de Kiangwan. On estime à 1.100.000 la population de la Concession le 1er septembre; elle a donc plus que doublé en deux semaines. Elle s'entasse avec prédilection dans les quartiers de tout temps congestionnés. En dépit de l'aptitude du Chinois à la compression, il n'y a plus un local disponible. La rue est occupée en permanence. Femmes et enfants sont épuisés, tous sont sous-alimentés, légèrement vêtus pour les nuits fraîches d'août. Ils sont inertes, abattus, épouvantés par les bombardements aériens.

A cet exode initial, en succèdent d'autres également brusques, lors du déplacement de la bataille. Poutong se vide en septembre, Hungjao en octobre, Nantao en novembre. De tels mouvements de population vers l'abri des Concessions n'ont rien de nouveau. Depuis les Taigings, on en connaît beaucoup. Mais il est rarement donné d'en voir d'aussi massifs.

Saison. — Les deux facteurs précédents propices au choléra en Asie se manifestent à une saison qui, elle aussi, lui est favorable. Les moyennes thermiques estivales de 1937 ne diffèrent pas sensiblement de celles des années précédentes. Toutefois, la première décade de septembre (37°7 le 8 septembre) reste chaude alors que la fraîcheur de l'automne devrait être déjà sentie. Le degré hygrométrique (84.9) est élevé, mais normal pour la saison. Les précipitations atmosphériques importantes sont : deux typhons, l'un d'une rare violence le 5 août, l'autre plus modéré le 15 du même mois; et enfin des pluies persistantes dans la première moitié d'octobre.

Après ces trois facteurs principaux, deux autres connexes sont à considérer.

Engorgement des nuisances. — Dès le 15 août, au rythme de 700 tonnes par jour, les gadoues s'accumulent sur les quais; il faut aux sampaniers quelque héroïsme pour les évacuer sous le feu. De leur côté, les maraîchers n'ont cure d'épandage; 250 tonnes d'excreta sont quotidiennement laissées pour compte.

Concurremment, le péril cadavérique grandit; les cercueils s'ac-

cumulent au point que, dans la crique de Zi Ka Wei, on les enlise sous les gadoues.

Mouches. — Elles se développent et se répandent en essaims d'une inimaginable densité.

En résumé, la souillure est massive, les contages de toute sorte multipliés. Les conditions d'épidémicité sont optima.

L'épidémie. Mesures prises.

Les premiers cas pour l'ensemble de Changhaï sont observés le 28 août, au nombre de 7. La confirmation bactériologique est obtenue le 30 août.

De ces 7 malades, 5 sont en provenance de la Concession Française, mais 4 d'entre eux sont des réfugiés.

Dès ce moment, la progression est très rapide. Elle atteint son acmé le 11 septembre : pour cette seule journée 146 cas sont découverts.

Le taux de morbidité s'abaisse ensuite avec rapidité. Il n'y a plus que 45 cas nouveaux pour la journée du 17 septembre, mais on observe un retour offensif le 20 du même mois (99 cas pour la journée). Ensuite, le déclin s'affirme régulier, définitif.

Ainsi la maladie sévit pendant 3 mois, mais sa période d'extension n'excède pas 3 semaines. Son bilan se chiffre comme suit :

	Cas	Décès	o/o
Chinois	1.744	330	18.9
Etrangers	43	17	39,5
	1.787	347	

Bien avant l'éclosion du premier cas, des mesures (1) sont prises pour parer au risque évident d'épidémie. On les complète, lorsqu'apparaît le choléra, par des dispositions de défense spéciale. En voici l'énumération :

Refoulement méthodique des réfugiés sur les zones extérieures encore possibles. Edification de baraquements en nattes et bambous, pour l'excédent des sans-abri. Aménagement de tous les locaux disponibles : pagodes, écoles, théâtres... 35.000 personnes sont retirées de la voie publique. On les entretient, on les surveille

(1) Le docteur RABAUTÉ, Directeur de l'Hygiène, a le mérite de les avoir édictées et d'avoir veillé à leur application.

médicalement. Progressivement la rue se dégage; on la désinfecte.

Contrôle strict de tous les puits suspects.

Noyage pur et simple des gadoues, au plus près.

Construction, en un temps record, de 5 fosses septiques, de 500 m^3 chacune.

Isolement des cholériques à l'Ecole Pétain, devenue lazaret de 150 lits; 700 entrées en deux semaines (1).

Désinfection des rickshaws à la porte d'entrée; incinération de tout ce qui est souillé. On doit se borner à une désinfection grossière des cadavres avant leur inhumation.

Diffusion, par la presse, des mesures prophylactiques individuelles ou collectives d'usage.

Vaccination précoce dans les camps. Une injection à tout venant sur la voie publique; vaccination des soldats internés. On en effectue au total 250.000 en 8 semaines.

Sauf pour les premiers cas, il n'est pas question d'inspection ou de désinfection domiciliaires. La mise en quarantaine des quartiers contaminés est irréalisable. Est également impossible l'incinération des cadavres.

Ces mesures de défense et d'arrêt sont d'une réalisation délicate, contrariée par les extrêmes difficultés de la situation.

Cycle de l'épidémie.

Tels sont les faits et les chiffres. Mais pour juger l'épidémie dans son ensemble, il reste à préciser son origine, son extension et ses proportions réelles, la raison de son déclin. Concernant ces points, voici les éléments d'interprétation.

Origine. — Un mois avant son apparition à Changhaï, le choléra est signalé à Swatow, Canton, Hongkong, il existe peut-être dans la vallée du Yangtsé. Les hostilités, qui désorganisent le Service Quarantenaire, réduisent le trafic maritime et fluvial, mais sans le supprimer. D'autre part, les belligérants ont, c'est avéré, une morbidité cholérique qui semble, il est vrai, postérieure aux cas urbains.

Il est donc possible que le choléra de Changhaï soit importé.

Par les circonstances de son éclosion, il est plus probable que notre choléra est autochtone. Au cours de leur exode, des foules s'abreuvent aux criques suspectes de la campagne, aux mares des

(1) Notons que les disponibilités hospitalières sont réduites par l'afflux initial de blessés civils et militaires. Nos voisins du Settlement International, encore plus dépourvus, nous écoulent leur excédent. Le surplus des cholériques est donc absorbé par l'International Cholera Hospital, partie de l'hôpital chinois Chung Chan.

faubourgs, et il est significatif que la presque totalité des premiers cas de choléra éclatent chez des réfugiés.

Extension. — L'exode de ces réfugiés, origine de l'épidémie, réalise par le surpeuplement qui s'ensuit les meilleures conditions de diffusion de la maladie. Ce sont les réfugiés que le choléra frappe le plus (70 o/o de la morbidité totale). Il y a un taux élevé de morbidité au « Grand Monde », sorte de Luna-Park qui abrite plus de 3.000 malheureux. Par les contacts, la population se souille dans les quartiers encombrés. Sur 43 cholériques étrangers, 39 sont des Russes miséreux. Au contraire, pas de choléra dans les « camps » isolés, dans les collectivités sans contact avec les foules. C'est le cas de l'Orphelinat « Jen Gni », où 300 enfants, en pleine zone contaminée, mais coupés de l'extérieur dans une vaste maison, ne présentent pas un seul cas de choléra.

Lors des afflux tardifs de réfugiés, en octobre et novembre, on n'observe pas de regain épidémique. C'est que les conditions thermiques n'y sont plus.

Exode et saison apparaissent comme les responsables de l'éclosion et de la flambée initiale.

L'importance exacte de celle-ci n'est pas donnée par nos chiffres. On peut penser que, sur notre territoire (et plus encore sur le Settlement International (1)), nombreux sont les cas passés inaperçus.

Un grand nombre reste ignoré dans les cités, dans la rue, faute de possibilités matérielles de contrôle. Il est permis de considérer nos chiffres comme une réduction de proportions réelles plus considérables.

Déclin. — Dans des conditions très favorables d'extension, la maladie assez vite semble tourner court, l'épidémie traîne et s'arrête. Le génie épidémique paraît singulièrement affaibli. Pour l'expliquer, on peut invoquer des éléments de deux ordres : climatique et prophylactique.

Le facteur climatique majeur, c'est le déclin de la saison chaude : il y a 10 degrés de différence entre le mois de septembre et le mois d'octobre Le facteur moindre est constitué par les particularités du régime fluvial avant et pendant l'épidémie. Les pluies réalisent une manière de « tout-au-fleuve ».

Quant aux mesures de défense, la ségrégation rapide des réfugiés est certainement la plus efficace; il convient d'y joindre, sans doute, l'effet des vaccinations réalisées en 1937 et depuis 7 ans.

(1) Epidémie plus tardive, plus réduite (1.021 cas, 373 décès), plus traînante que chez nous. Ce territoire est privé par la guerre de plusieurs de ses grands hôpitaux.

Conclusion

On a lieu de se féliciter que l'épidémie de choléra n'ait pas pris, en 1937, d'allure plus sévère, quelle qu'en soit la raison, alors que tout pouvait faire craindre une généralisation beaucoup plus massive.

Si, à l'heure où nous écrivons, l'épidémie semble bien terminée, il est raisonnable de penser que subsiste un fond d'endémicité et qu'un retour offensif de l'affection soit à craindre lorsque les conditions thermiques seront favorables.

Il est permis de penser aussi que, si le choléra reparaît en 1938, ce sera au cours de circonstances moins tragiques que celles de l'année écoulée et que des mesures plus efficaces et plus complètes pourront être opposées au fléau.

SUR UN VIBRION CHOLÉRIQUE ISOLÉ PAR INOCULATION AU COBAYE DU CONTENU GASTRIQUE

Par Y. LIEOU

Au cours de l'épidémie de choléra de Changhaï en septembre 1937, nous avons isolé dans des conditions très particulières un vibrion cholérique dont l'origine et le véritable rôle méritent d'être discutés.

Un sujet russe, N..., âgé de 20 ans, entrait à l'hôpital le 9 septembre 1937 à 8 heures du matin, se plaignant de très fortes douleurs gastriques.

Il déclarait que, la veille, vers 8 ou 9 heures du soir, il avait été pris subitement de douleurs, dans la région stomacale, dont la violence est allée toujours en empirant au cours de la nuit ; 3 à 4 heures auparavant, il avait mangé un plat de haricots verts de conserve et bu un peu de vin et d'eau.

A l'entrée à l'hôpital, en dehors de crises gastralgiques, N... était atteint d'anurie complète. Très abattu, il ne présentait ni fièvre, ni vomissements, ni diarrhée, ni crampe dans les membres. Un lavement administré ramena une selle jaunâtre d'aspect normal.

Il mourut en proie d'atroces douleurs dans l'après-midi à 3 heures, c'est-à-dire moins de 24 heures après le début de la maladie (1).

(1) Nous remercions le docteur Novikoff du Russian Orthodox Confraternity Hospital d'avoir bien voulu nous fournir tous les renseignements utiles sur l'évolution clinique de ce cas.

Ce cas ayant fait penser à un empoisonnement d'origine alimentaire, une expertise médico-légale a été ordonnée.

Au cours de l'autopsie, a été prélevé tout le contenu stomacal dont une trentaine de centimètres cubes nous ont été envoyés pour recherches microbiologiques et toxicologiques.

Le produit à analyser est un liquide légèrement visqueux et de couleur jaune verdâtre.

Des recherches toxicologiques faites avec 20 cm^3 de ce liquide n'y décèlent ni alcaloïdes ni principaux métaux toxiques (As, Hg, Pb, Cu).

Pris non aseptiquement et recueilli dans un récipient non stérilisé, ce liquide est jugé impropre à une culture directe sur milieux artificiels.

On a recours dès lors à une inoculation expérimentale. Le 10 septembre dans la matinée on inocule 0 cm^3 5 de ce suc à une souris de 15 g. par voie intrapéritonéale et, par voie sous-cutanée, 2 cm^3 à un cobaye de 400 g. et 5 cm^3 à un lapin de 1 kg. 500.

Dès l'après-midi du 10-9-37, le cobaye commence à devenir malade : il reste dans un coin, sommeille et a une légère dyspnée. Le 11 au matin, il est couché sur le ventre, respire très difficilement ; il meurt dans l'après-midi après quelques mouvements convulsifs.

L'autopsie du cobaye montre, au point d'inoculation, une zone rouge remplie d'un liquide séro-purulent et des organes abdominaux congestionnés. Une culture de sang du cœur donne un résultat positif en bouillon, ce qui permet l'identification d'un germe présentant tous les caractères morphologiques, culturaux et biochimiques du vibrion cholérique, agglutinable à 1 : 1500 et donnant une péritonite typique au cobaye.

Par ailleurs les résultats des inoculations à la souris et au lapin s'avéraient sans intérêt.

Discussion.

Les caractères de ce vibrion qu'on peut à bon droit considérer comme bien authentique peuvent, nous semble-t-il, nous autoriser à écarter l'hypothèse d'un microbisme de sortie.

Ne faudrait-il donc pas admettre que la découverte expérimentale de ce germe est en relation avec le produit injecté et l'affection présentée par le malade ?

De nombreuses recherches tendent à démontrer que le liquide gastrique, loin d'être un milieu de choix pour le vibrion cholérique, s'opposerait même à son passage pour gagner le tractus intestinal. Mais dans le cas présent, il serait assez logique de penser que le

contenu de l'estomac, d'aspect bilieux, prélevé *post-mortem* ait eu une origine en partie intestinale, par reflux pylorique.

D'autre part, il faut songer que le choléra peut revêtir, en dehors de sa forme classique bien connue, une forme sèche qui, par sa rareté et ses signes particuliers, n'attire souvent pas l'attention sur sa véritable cause, l'allure clinique étant celle d'une intoxication ou d'un empoisonnement alimentaire.

D'ailleurs ce décès s'est situé dans une période où le choléra épidémique était à son maximum d'acuité à Changhaï, ce qui rendrait encore plus vraisemblable notre hypothèse sur l'origine de ce vibrion cholérique.

Conclusions

1° Dans un liquide gastrique envoyé pour analyse, nous avons isolé par inoculation au cobaye un vibrion cholérique présentant tous les caractères d'authenticité. Par ailleurs, le même liquide n'a donné lieu qu'à des constatations toxicologiques négatives.

2° Il semble bien qu'un tel résultat, obtenu chez un malade soupçonné d'avoir succombé à un empoisonnement, soit susceptible d'orienter vers le diagnostic d'une forme sèche de choléra épidémique passée inaperçue.

3° S'il en était ainsi, il est intéressant d'insister sur le mode particulier au moyen duquel fut isolé le vibrion cholérique, agent causal de la maladie : passage par le cobaye et isolement à partir du sang du cœur à la mort de cet animal.

Institut Pasteur de Changhaï.

REMARQUES SUR L'ÉVOLUTION DE LA LEISHMANIOSE GÉNÉRALE DU CHIEN

Par A. DONATIEN et F. LESTOQUARD

Nous avons précédemment signalé que les observations prolongées de chiens atteints de leishmaniose générale étaient fertiles en enseignements (1).

Nous apportons ici le résultat de nos recherches poursuivies sur deux catégories de chiens. Les uns, au nombre de 10, proviennent

(1) A. Donatien et F. Lestoquard. Notes sur la leishmaniose viscérale canine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVIII, n° 6, 12 juin 1935, p. 476, et Observations et réflexions sur la leishmaniose générale du chien. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. XII, n° 3, septembre 1935, p. 320.

de la fourrière d'Alger ou bien ont été abandonnés par leurs propriétaires ; nous avons pu les observer pendant des périodes de 4 à 18 mois. Les autres, consacrés à des recherches diverses, ont été reconnus leishmaniés par surcroît. Les observations de ces chiens seront publiées en entier dans les *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*. Nous nous bornerons, ici, à exposer les conclusions auxquelles ont abouti nos observations.

La période d'infection silencieuse, pendant laquelle les chiens infectés de leishmaniose ne présentent aucun signe clinique, est extrêmement fréquente. On peut même penser qu'elle constitue une règle générale. Sa durée est très variable : de quelques semaines à plusieurs mois (13 mois sur le chien n° 3). Cette phase d'infection sans signes cliniques n'est pas fonction de l'intensité de l'infection ; elle existe en effet aussi bien sur des chiens fortement infectés que sur des sujets dont le parasitisme est faible. Elle paraît plutôt traduire une vigoureuse réaction défensive du système réticulo-endothélial.

Cette période d'infection silencieuse est surtout fréquente en automne et au début de l'hiver ; les cas paraissent de moins en moins nombreux quand on approche du printemps et de l'été.

En raison de l'existence d'une période, quelquefois très longue, d'infection sans signes cliniques, on ne peut admettre que l'incubation de la leishmaniose générale du chien s'étende sur la totalité du temps écoulé entre la contamination et l'apparition des signes cliniques. Il nous paraît plus rationnel de considérer comme période d'incubation le temps qui sépare la contamination du moment où l'infection est décelable.

Du point de vue clinique il importe de faire une remarque importante. Classiquement on reconnaît une forme aiguë et une forme chronique, distinction certainement commode pour la description mais qui ne correspond nullement à la réalité. En fait, il semble bien que tous les chiens infectés présentent une période plus ou moins longue pendant laquelle n'existe aucun signe clinique. Suivant les cas, cette infection est progressive et évolue vers la mort en produisant des signes cliniques plus ou moins graves et plus ou moins complets ; ou bien, elle évolue vers la guérison avec des signes cliniques discrets, mineurs et qui ne sont nullement pathognomoniques. En outre, certains chiens considérés comme cliniquement guéris pendant plusieurs mois peuvent de nouveau présenter des signes cliniques qui, cette fois, ne rétrocéderont plus.

On est donc fondé à considérer la leishmaniose générale du chien comme une affection dont l'évolution est naturellement de longue durée. Après une période d'infection silencieuse la maladie évolue, soit vers la mort avec des signes cliniques graves, soit vers la gué-

rison clinique temporaire, soit vers la guérison clinique de longue durée.

Il est très difficile de savoir exactement comment se comporterait un animal atteint de leishmaniose générale non traité et qui serait soustrait à toute réinfection nouvelle. C'est qu'en effet, nombreux sont les cas d'animaux infectés, qui sont soumis à des contaminations nouvelles pendant la saison chaude qui suit la primo-infection. Des faits d'observation et des expériences de contrôle permettent d'affirmer que les chiens atteints de leishmaniose ne sont pas indifférents à une surinfection. Le plus souvent la réinfection déclenche l'explosion des signes cliniques, si ceux-ci étaient absents, et favorise la pullulation parasitaire. Donc, à l'inverse de ce qui se passe dans d'autres affections à protozoaires dans lesquelles l'infection constitue une protection (prémunition), il ne semble pas que dans la leishmaniose une infection actuelle protège contre une réinfection. S'il est prématuré de conclure encore, la question est néanmoins posée. De ces constatations on peut cependant conclure qu'il faut, dans tous les cas, être très prudent pour juger de l'ancienneté d'une infection leishmanienne et qu'actuellement, rien ne nous autorise à envisager un mode quelconque de protection des chiens contre la leishmaniose générale.

La connaissance d'une période d'infection silencieuse et de périodes de guérison clinique rend encore plus difficile la solution du problème prophylactique. Si la seule mesure vraiment efficace est le tarissement du réservoir de virus, celui-ci ne pourra être réellement obtenu que par la recherche de l'infection sur tous les chiens, qu'ils présentent ou non des signes cliniques. La réalisation de cette mesure se heurte à de telles impossibilités qu'elle demeurera, lontemps encore, purement théorique.

Par contre, du point de vue thérapeutique, la recherche de l'infection avant l'apparition des signes cliniques peut aboutir à des résultats intéressants. Tous les praticiens sont unanimes, en effet, à reconnaître que la médication antimoniale est d'autant plus efficace qu'elle est plus précoce. C'est à rechercher la fréquence de cette infection silencieuse qu'ils devraient donc s'attacher, pour enrichir leurs statistiques thérapeutiques des succès les plus probants.

Nous ajouterons, pour terminer, que nos observations de longue durée nous permettent de confirmer nos constatations antérieures, notamment l'infection constante de la peau (1) et la concordance des

(1) Depuis une année environ, nous avons appliqué au chien le procédé de la ponction sternale utilisé en médecine humaine. Les avantages de cette technique sont moins évidents chez le chien que chez l'homme ; le parasitisme est, en effet, souvent très faible dans la moelle sternale. Dans certains cas, nous avons même constaté que le derme cutané était plus riche en *Leishmania* que la moelle sternale.

réactions sérologiques avec les résultats de la recherche directe des *Leishmania*.

Institut Pasteur d'Algérie.

OBSERVATION D'UN CAS DE LEISHMANIOSE GÉNÉRALE DU CHIEN ACCOMPAGNÉE DE NÉOPLASIE

Par A. DONATIEN et F. LESTOQUARD

Nous rapportons l'histoire d'une chienne atteinte de leishmaniose générale, ayant présenté des manifestations cliniques d'un ordre particulier et dont la terminaison a été hâtée par l'évolution de néoplasies. Voici son observation très résumée :

Observation de la chienne de M. B... (1). — Pointer Saint-Germain, 3 ans. Observée du 27 novembre 1935 au 18 mars 1936. Confiée aux soins d'un vétérinaire pour une indigestion. L'animal demeurant triste et ne recouvrant pas un parfait état de santé nous est adressé par notre confrère Esperandieu. On remarque l'existence de douze tuméfactions siégeant surtout au niveau de surfaces osseuses (épaules, articulation atloïdo-occipitale, coudes, vertèbres lombaires, etc...), et de volumineuses adénites au niveau de tous les ganglions explorables (poplités en saillie sous la peau). Malgré l'absence d'anémie on pense à l'existence de leishmaniose. La ponction de la rate, de ganglions et de diverses tuméfactions montre la présence de *Leishmania*. Formolgélification positive en 3 minutes, séro-floculation fortement positive. L'animal est alors soumis au traitement stibyé et recevra en 3 séries d'injections intraveineuses (2 au 20 décembre 1935, 7 au 27 janvier 1936, 10 février au 9 mars 1936), un total de 126 cg. de Stibyal. Au cours du traitement on verra se produire d'abord la reviviscence des lésions leishmaniennes, puis leur rétrocession temporaire. Finalement, après des alternatives d'améliorations et d'aggravations successives, pendant le cours de la 3e série de traitement, on voit apparaître des tumeurs qui ne sont plus de nature leishmanienne mais de caractère malin. L'échec du traitement est alors si évident et la rapidité d'évolution de ces néoplasies est telle que l'animal est sacrifié. A l'autopsie on trouve les lésions ordinaires de la leishmaniose (anémie, splénomégalie, moelle fœtale) mais en outre de très nombreuses localisations tumorales. Dix-sept de ces dernières sont visibles à l'extérieur du cadavre dépouillé ; elles siègent surtout au niveau des muscles et des os (muscles cervicaux, extenseur antérieur, paroi abdominale, sternum, côtes, etc., etc...). Les reins présentent aussi des localisations néoplasiques. Des *Leishmania* nombreuses ou très nombreuses sont constatées dans tous les organes : la moelle osseuse, le derme sain

(1) L'observation complète sera publiée dans les *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie* en 1938.

de la peau et certaines masses tumorales. L'examen histologique des néoplasies montre qu'il s'agit d'un réticulo-endothéliome.

De cette observation on peut recueillir de nombreux faits.

1° Remarques sur l'infection leishmanienne.

a) Dès les premiers examens le parasitisme s'est révélé intense, grave et absolument général. La chienne était donc infectée depuis un temps plus ou moins long sans attirer l'attention de son propriétaire. C'est seulement à l'occasion d'un accident banal qu'un examen complet de l'animal a permis de penser à la leishmaniose et d'établir le diagnostic.

b) Cette observation de leishmaniose générale est surtout intéressante par les particularités cliniques présentées et qui, à notre connaissance, n'ont pas encore été signalées chez le chien. Cette floraison de tuméfactions de nature leishmanienne permet en effet d'affirmer l'existence des leishmanides dans la leishmaniose générale du chien. Les leishmanides signalées il y a quelques années dans le Kala-azar indien ont pour siège, essentiellement, la peau. Si les leishmanides étudiées dans notre observation étaient localisées dans le conjonctif sous cutané, la peau était, elle aussi, intéressée, puisque certaines de ces leishmanides ont présenté des ulcérations classiques. La nature leishmanienne de ces nodules est encore affirmée par d'autres faits. C'est d'abord la richesse en parasite des frottis obtenus par ponction ; c'est ensuite la réactivation de ces leishmanides au début des séries de traitement stibyé ; c'est enfin leur résorption sous l'influence de cette thérapeutique. Enfin, il n'est pas inutile de signaler la réapparition soudaine de ces leishmanides qui paraissait suivre le même rythme que les adénites dans leurs régressions et leurs progressions successives.

c) Les ganglions ont, dans le cas de cette chienne, occupé une place de premier plan dans le tableau clinique. Si les adénites multiples, plus ou moins accusées, constituent l'un des signes habituels de la leishmaniose générale, jamais, pensons-nous, on n'a signalé des adénites aussi volumineuses que dans notre observation. Cette hypertrophie était telle (jusqu'à 105 mm.) qu'il en est résulté de la boiterie et que certains groupes ganglionnaires ont été déplacés de leur siège habituel (ganglions poplités en saillie sous la peau).

L'ampleur de ces adénites et l'existence des leishmanides témoignent d'une activité extraordinaire du système réticulo-endothélial qui s'est hyperplasié dans ce cas exactement comme dans certaines réticulo-endothélioses aiguës : la theilériose bovine par exemple.

d) Du point de vue parasitaire nous avons signalé la richesse de

l'infection au niveau des organes, des lésions et du derme cutané sain. Nous devons ajouter que, sur les frottis, les *Leishmania* témoignaient d'une grande vitalité : souvent de grande taille, bien colorées, formes de division nombreuses.

e) Les néoplasies survenant au cours du traitement n'ont pas permis de porter un jugement complet sur les résultats que l'on pouvait attendre d'une thérapeutique persévérante. On peut cependant remarquer qu'à aucun moment le taux du parasitisme n'a été influencé d'une manière sensible et que les réactions sérologiques sont demeurées inchangées pendant toute l'observation. Seuls, certains signes cliniques ont été améliorés temporairement. Ces faits confirment ce que tous les praticiens habitués à traiter des cas de leishmaniose savent bien : d'une part, que le traitement réussit d'autant mieux qu'il est plus hâtif, d'autre part, que l'on assiste parfois à des échecs complets.

f) La sévérité de l'infection, l'existence de leishmanides et d'adénites énormes, l'échec du traitement peuvent s'expliquer du fait qu'il s'agissait d'un animal très racé, donc très réceptif et très sensible, malgré les excellentes conditions d'entretien dans lesquelles il était placé.

2° Remarques sur les néoplasies.

Les néoformations observées au début étaient de véritables leishmanides puisqu'elles étaient largement parasitées et qu'elles obéissaient à l'action de la thérapeutique. Par contre, à la fin, les caractères de ces néoformations ont changé. On peut estimer que ces changements ont commencé à se produire lorsque le suc a pris l'aspect de celui d'un sarcome exempt de parasites. Puis, par la suite, les caractères de malignité se sont accentués : rapidité d'évolution, localisations nouvelles, résistance au traitement. L'autopsie a confirmé ces caractères cliniques et l'étude histologique nous a définitivement fixés sur la nature cancéreuse de ces diverses manifestations.

Remarquons enfin qu'au début les néoplasmes ne renfermaient pas de *Leishmania* mais que nous en avons trouvé sur les frottis à l'autopsie. Rappelons que Nattan-Larrier a signalé, en 1936, le parasitisme des canaux biliaires cancéreux du hamster infecté de leishmaniose.

3° Peut-on établir une relation entre l'infection leishmanienne et la néoplasie ?

Il est très difficile de répondre catégoriquement à une telle question. Nous nous bornerons à signaler certains faits, sans leur attribuer la valeur d'une démonstration.

L'existence des leishmanides et des adénites d'intensité anormale prouve que le système réticulo-endothélial de cette chienne avait une aptitude particulière à l'hyperplasie et une disposition marquée à produire aisément des néoformations. Comme l'infection était sévère et le traitement peu efficace, on peut considérer que l'excitation du système réticulo-endothélial a été intense et durable, conditions peut-être suffisantes pour dévier sa réaction, lui faire dépasser son but et aboutir à la production d'une néoplasie généralisée.

Institut Pasteur d'Algérie.

LA MALADIE ANKYLOSTOMIASIQUE ET SON TRAITEMENT

Par J. PEU-DUVALLON

Un séjour de 25 mois en Guyane, à l'Administration Pénitentiaire, nous a permis de nous intéresser particulièrement à ce chapitre de la pathologie. L'examen et le traitement de plusieurs centaines de porteurs d'ankylostomes nous ont amené à considérer l'uncinariose sous un aspect assez différent de celui sous lequel cette maladie est ordinairement décrite.

C'est ainsi que les symptômes anémiques nous semblent devoir être mis à un rang plus modeste que celui qu'ils occupent dans les descriptions habituelles. D'autres phénomènes plus importants, d'ordre irritatif et toxique, sont en effet rencontrés bien avant l'apparition de tout signe anémique.

Il nous a paru intéressant d'attirer l'attention sur ces signes précoces qui sont constants et souvent très marqués, même avec un nombre infime de parasites.

Nous avons cru bon de rapporter également quelques symptômes plus rares (comme les hémorragies intestinales rouges et le syndrome dysentérique uncinarien) qui, à notre connaissance, n'ont pas été décrits.

Nous proposons enfin, dans la dernière partie de ce travail, une nouvelle formule qui, après une longue mise au point, nous a donné de très beaux résultats dans le traitement si souvent décevant de cette affection.

Symptomatologie.

A. Troubles irritatifs. — L'ankylostome vit, la tête profondément enfoncée dans l'épaisseur de la muqueuse duodénale. L'excitation ou la section des filets nerveux de cette muqueuse vont

donner lieu à toute une série de symptômes douloureux et de réflexes vago-sympathiques, d'ordre irritatif.

La *douleur* ressentie par le porteur d'ankylostomes, dès le début de l'infestation et avant tout autre signe, n'a pas de caractère électif par sa nature, sa durée ou ses irradiations. Sa localisation par contre paraît assez fixe. Le malade indique toujours son creux épigastrique. Cette douleur (signe essentiel pour le diagnostic avec l'ulcère du duodénum) n'a jamais de périodes nettes dans l'année. Le malade souffre à peu près continuellement sans phases de répit. Nous aurons en même temps que cette douleur le déclenchement de réflexes :

Réflexes simples locaux ou éloignés, provoquant des spasmes et des contractures et de l'estomac (nausées, vomissements) et de l'intestin (entérocôlite spasmodique). Nous aurons également un retentissement sur les organes voisins : pancréas, voies biliaires, foie (phénomènes ictériques possibles).

Réflexes complexes du système vago-sympathique, donnant lieu à des signes généraux quelquefois impressionnants : vertiges ou éblouissements, plus rarement palpitations cardiaques, oppression, sueurs abondantes, crises rappelant l'angor, états lypothymiques subsyncopaux, etc.

Nous insistons surtout sur les vertiges et les éblouissements qui sont de règle dans l'uncinariose. Ces troubles qui ont été rattachés en général à l'anémie sont mieux à leur place, nous semble-t-il, dans les phénomènes d'ordre réflexe.

B. Troubles généraux toxiques. — Ces troubles sont produits par la sécrétion propre du parasite et par la résorption, au niveau des plaies traumatiques, des produits toxiques de l'intestin. Cette intoxication de l'organisme, indiquée par l'éosinophilie constante, se traduit cliniquement par une dépression physique et psychique extrêmement pénible, nullement fonction du nombre des parasites.

C. Phénomènes anémiques. — Cette anémie peut atteindre des taux formidables (1.100.000 globules par millimètre cube et 30 o/o d'hémoglobine chez un de nos malades).

D. Phénomènes intestinaux. — Ces phénomènes sont très peu marqués au début de l'affection. Plus tard, avec l'augmentation du nombre des parasites, apparaissent des phénomènes complexes à prédominance colique (récemment signalés par Crenn) (1). On peut

(1) Crenn. Le parasitisme intestinal et ses conséquences, dans la région de Bourail (Nouvelle-Calédonie). *Marseille Médical*, 5 décembre 1937.

même avoir un syndrome intestinal aigu à grand fracas : *Le syndrome dysentérique uncinarien*, avec toute la gamme des accidents rencontrés dans la pure dysenterie amibienne : douleurs abdominales et rectales violentes, selles très fréquentes, ne contenant que des glaires et du sang sans matières fécales.

Surpris par ces dysenteries sans amibes, chez de gros porteurs d'œufs d'ankylostomes, nous avons hésité longtemps à rattacher ces phénomènes à leur véritable origine. Nous nous sommes entêté en particulier à calmer cette entéro-côlite aiguë par les moyens symptomatiques habituels... et sans aucun succès, jusqu'au jour où nous avons, d'abord timidement puis carrément, administré le médicament anti-uncinarien, même en période dysentérique aiguë. Et nous avons été tout surpris de voir disparaître en 24 heures ces phénomènes qui laissaient le plus souvent place à une constipation de quelques jours. Réussite d'autant plus satisfaisante que tous les médicaments antidysentériques n'avaient donné aucun résultat.

Il existe donc une véritable *dysenterie uncinarienne* dont le meilleur et seul traitement est celui de l'ankylostomiase, entrepris même en période aiguë.

On peut enfin rencontrer, dans les selles, *du sang rouge non digéré*, phénomène qui ne semble pas avoir été encore décrit (pas plus que le syndrome dysentérique uncinarien). Cette hémorragie intestinale rouge est due à la sécrétion par le ver d'une hirudinase qui empêche la coagulation spontanée des petits vaisseaux ouverts. Penser à l'étiologie uncinarienne pour toute hémorragie intestinale rouge, en milieu tropical.

Traitement.

Nous avons successivement employé presque tous les vermifuges conseillés pour l'ankylostomiase. Ils se sont montrés à peu près inefficaces même à des doses considérables (1).

Par contre, le mélange tétrachlorure de carbone-chénopode (mélange employé par les missions Rockefeller), de même que le mélange chloroforme-huile de ricin (mélange Cavagliano-Ceresoti) nous ont donné une déparasitation complète dans 45 o/o des cas traités. Mais ce dernier mélange (chloroforme-ricin), administré à 11 malades, a causé à deux d'entre eux un état subsyncopal avec

(1) Ces remarques sur l'inefficacité des traitements habituels ont été faites par la plupart des auteurs. Quénardel en particulier (*B. S. M. C. de l'Indochine*, avril 1936) note : « les diverses médications contre les ankylostomes se révèlent presque constamment inefficaces lorsque ces parasites sont recherchés dans les selles des malades longtemps et avec persistance.

pouls filant, convulsions passagères, refroidissement, etc., qui nous ont vivement inquiété. Aussi, malgré les honorables résultats obtenus, nous nous en sommes tenu là dans l'expérimentation de cette méthode.

Au mois de décembre 1936, tâchant d'améliorer les résultats du mélange tétrachlorure de carbone-chénopode, nous avons eu l'idée de le renforcer par un nouvel anthelminthique.

Le chloroforme ajouté prudemment sous forme de traces d'abord, puis par centigramme, nous donna des résultats tellement satisfaisants que nous nous décidâmes à rassembler ces observations pour une publication éventuelle.

Alors qu'il était de règle de traiter de nombreuses fois les porteurs d'ankylostomes, pour espérer au mieux la déparasitation totale de 50 o/o d'entre eux (même avec les meilleurs procédés), nous eûmes la joie de constater qu'avec notre mélange, les réfractaires étaient l'exception et que nous pouvions tabler *sur un pourcentage de 95 o/o de succès complets, en une seule cure.*

La formule à laquelle nous nous sommes tenus après plusieurs changements, est la suivante :

Didakol . . . . (ou à défaut, tétrachlorure de carbone pur, provenant de flacons récemment débouchés (1)).	4 g.
Essence de Chenopodium	0 g. 40
Chloroforme	1 g. 50
Eau	100 cm³

Prendre ce mélange deux jours de suite, le matin à jeun.

Le deuxième jour, prendre deux heures après l'absorption du vermifuge, une purge saline avec :

Sulfate de soude . . } ââ 20 g.
Sulfate de magnésie . }

Pendant ces deux jours, il n'est pas nécessaire d'observer la diète lactée. Le malade peut s'alimenter légèrement mais substantiellement. En général nous autorisons pour midi (rester à jeun jusqu'à

(1) Le tétrachlorure de carbone, en effet, peut, spontanément et surtout après l'ouverture du flacon, s'altérer, perdre de son efficacité et donner même naissance à des produits toxiques.

Aussi serait-il à souhaiter que les maisons de produits pharmaceutiques puissent le livrer en flacons ou en ampoules de 4 g. ou 8 g. pour cures individuelles, en flacons de 40 à 60 g. pour les hôpitaux.

midi) une purée, un plat de légumes verts, une confiture. Au dîner, un bouillon maigre, une purée ou vermicelle, une crème.

L'avantage de cette alimentation n'est pas négligeable. Le malade, dès le lendemain de la cure, peut reprendre son travail.

Un autre avantage est la brièveté de ce traitement : d'abord parce que l'efficacité de la formule permet la guérison du malade presque toujours en une seule cure ; ensuite parce que cette cure est réduite à 2 jours alors qu'il faut 5 jours pleins dans une cure par l'extrait éthéré de fougère mâle (procédé d'HERMON), 3 jours en général pour une cure au thymol (procédé de GUIART), 5 jours pour le chloroforme-ricin (méthode LAVERGNE), etc...

47 malades traités par le tétrachlorure-chénopode, 90 traités avec notre formule (tétrachlorure-chénopode-chloroforme), sans avoir jamais rencontré un phénomène d'intoxication légère ou grave, pèsent d'un certain poids pour *affirmer l'innocuité de ce mélange pour l'organisme.*

Précisons que, pour certains cas exceptionnels (tuberculeux en période de déficience, uncinariens à la période cachectique, etc...) nous n'avons donné que la moitié de la dose, remettant à un meilleur moment la prescription de la dose normale.

Hormis des cas rares (5 ou 6), la dose normale a été administrée à des malades presque toujours affaiblis et amoindris, sans jamais le moindre incident.

On remarque simplement, dans l'heure qui suit l'absorption du mélange, un léger assoupissement dû au chloroforme, mais qui ne peut être en aucune façon comparé au sommeil pesant et quelquefois inquiétant que donnent les 6 ou 7 g. de chloroforme de la méthode CAVAGLIANO-CERESOLI.

SUR UN CTÉNOPSYLLIDE NOUVEAU DE MADAGASCAR, *PARACTENOPSYLLUS KERGUISTELI* N. GEN. ET N. SP.

Par J. WAGNER

C'est à l'amabilité de M. le professeur E. ROUBAUD que je dois d'avoir eu la possibilité d'examiner la préparation d'une puce de Madagascar (1 ♂ et 2 ♀♀), qui représente non seulement une nouvelle espèce, mais aussi un nouveau genre, voisin du g. *Ctenopsyllus.* Le genre que j'établis, *Paractenopsyllus*, diffère principalement de ce dernier par la forme et l'armement des soies de la tête. Je l'appellerai en l'honneur du docteur J. KERGUISTEL qui l'a recueillie à Madagascar *Paractenopsyllus Kerguisteli.*

Diagnose du genre Paractenopsyllus n. g.

Le denticule frontal, en forme de tubercule pointu, se trouve environ au milieu du bord frontal de la tête (fig. 1), chez la ♀, un peu plus bas que chez le ♂. Au-dessous de ce dernier la face est rejetée en arrière. La forme de la tête est, chez les deux sexes, presque la même. Dans la partie frontale de la tête, entre le denticule frontal et la base de l'antenne, se trouve une série de 7 faibles soies, derrière lesquelles il y a chez le ♂ deux paires de grosses soies — trois chez la ♀ —. Dans la partie occipitale de la tête, entre deux séries temporales de soies complètes, se trouve chez le ♂ encore une série intermédiaire incomplète (v. la fig.), qui n'existe pas chez la ♀. Le ctenidium de la tête est oculaire ; au-dessus de celui-ci se trouve un long rameau du lobe génal (c'est-à-dire de la joue), dont le bout est élargi et arrondi. La massue d'antenne est dans les deux sexes ovale, chez la ♀ un peu plus courte que chez le ♂. Les soies extérieures du second article de l'antenne sont, dans les deux sexes, courtes (sur le dessin les soies de l'antenne ne sont pas reproduites). Les palpes labiaux consistent en 5 articles. Les

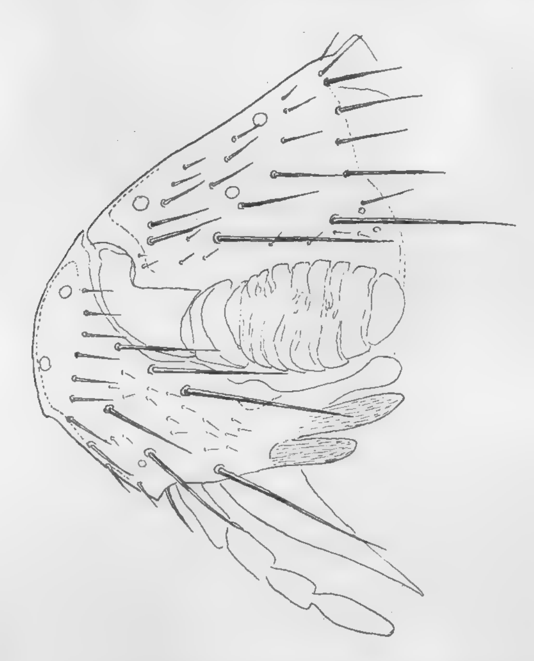


Fig. 1. — *Paractenopsyllus Kerguisteli* sp. n., ♂. La tête.

soies antépygidiales, dans les deux sexes, sont de chaque côté au nombre de 3. Les hanches postérieures n'ont pas de soies spiniformes sur la surface intérieure. Tous les tibias portent une série de grosses soies en forme de peigne, dont le nombre, sur les tibias postérieurs est environ de 12. L'armement des soies du 5e article des tarses est le même que chez *Ctenopsyllus*. Les gonopodes sont du même type que chez *Ctenopsyllus*. Type du genre : *Kerguisteli* (mâle).

Description de Paractenopsyllus Kerguisteli sp. n.

L'extrémité du rostre atteint les 2/3 des hanches antérieures. Le pronotum porte 2 séries de soies. Le ctenidium consiste en 27 (♂) à 31 (♀) épines, dont l'inférieure est aussi longue que les autres, mais deux fois plus mince. Les méso- et métanotum sont munis de 3 séries de soies. Sur les mésopleures se trouvent 6-10 soies, sur le métépisternum, 2, sur le métasternum, 1 et sur le métépimérum, 3 séries de 5-7, 5 et 1 soies. Sur le métanotum et les quatre tergites antérieurs de l'abdomen il y a de chaque côté un denticule apical en chitine.

Le 1er tergite abdominal est armé de trois séries de soies, sur les tergites suivants la série antérieure se réduit progressivement. Une des soies de la série principale est placée au-dessous du stigmate. Les stigmates abdominaux sont arrondis. Parmi les soies antépygidiales la soie inférieure chez la ♀ est un peu plus courte que celle du milieu, et la soie supérieure à peu près quatre fois plus courte que celle du milieu. Sur le 8e tergite abdominal chez la ♀, juste avant le stigma, il y a une série de fortes soies et au-dessous du stigma une série de 5 soies substigmales distinctement développées. Le sternite basal de l'abdomen n'a pas de soies latérales. Les sternites suivants chez la ♀ ont de nombreuses soies principales et de nombreuses soies en avant, qui sont bien développées. La série principale sur les sternites abdominaux du mâle consiste de chaque côté en 4 (moins souvent en 3) soies au devant desquelles il y a quelques fortes soies supplémentaires.

Les fémurs à leur surface extérieure possèdent 2 soies ventrales subapicales, et à la surface intérieure, 1. Les fémurs moyens n'ont pas de soies latérales sur leur surface extérieure, tandis que les fémurs postérieurs sont munis dans leur moitié basale d'une forte soie latérale. Les soies latérales de la surface extérieure des tibias postérieurs, au nombre de 10-12, forment une série régulière. La longueur relative des articles des tarses postérieurs est chez la ♀ : 2,73, 1,66, 1, 0,53, 0,93.

Le 7e sternite abdominal de la ♀ est muni de nombreuses soies,

dont les principales (en derrière) constituent une série oblique de 11-13 (fig. 2, **7S**). Le bord apical du 7ᵉ sternite de la ♀ possède un sinus latéral, étroit et profond, au-dessus duquel le bord forme

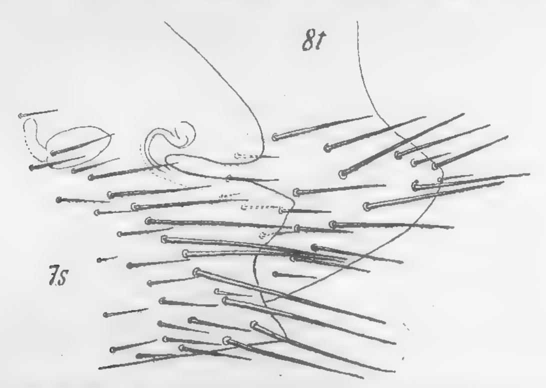


Fig. 2. — *Paractenopsyllus Kerguisteli* sp. n., ♀. Le 7ᵉ sternite et le 8ᵉ tergite.

un lobe latéral plus étroit, et au-dessous un lobe pareil mais plus large; le lobe inférieur a un angle dorsal saillant qui est tantôt droit, tantôt aigu; au-dessous de ce dernier le bord du lobe est fortement concave. Le 8ᵉ tergite de la ♀ (**8t**) a un angle ventral sail-



Fig. 3. — *Paractenopsyllus Kerguisteli* sp. n., ♂. Gonopode et le 8ᵉ sternite.

lant vers l'arrière (La situation du *recept. sem.* dans la préparation de deux femelles étant peu favorable, la forme du réservoir n'a pas pu être établie). *Bursa copulatrix* très incurvée.

Le 8ᵉ sternite abdominal du ♂ (fig. 3, **8S**), dont la partie

ventrale rectangulaire est très saillante, possède un groupe de soies apicales et de nombreuses soies ventrales. L'angle dorsal postérieur des gonopodes (**gn**) est peu étiré, largement arrondi. La longueur de l'endopotide (**en**) est environ 4 fois plus grande que sa largeur; son bord antérieur est droit, le postérieur irrégulièrement convexe, avec de nombreuses soies faibles; le sommet ne s'avance pas au-dessus de l'angle dorsal des gonopodes. Une faible soie acétabulaire se trouve au niveau de l'acétabulum (Une transparence insuffisante de la préparation n'a pas permis de distinguer d'une façon précise le rameau horizontal du 9e sternite du ♂ et sur la figure ne se trouve que son rameau vertical).

La longueur du ♂ est 2 mm. 75, de ♀ 3 mm. La couleur (sur la préparation) fauve foncé.

Cette puce a été recueillie par le docteur Kerguistel à Madagascar, secteur de Moramanga, au nombre de quinze exemplaires dont trois sur les chiens, et tous les autres sur les rats ou dans leur nid.

Les exemplaires se trouvent dans le service du professeur E. Roubaud à l'Institut Pasteur (Paris), aux collections d'Entomologie médicale.

NOTES SUR LE TRAITEMENT DU SCORBUT EN MAURITANIE, PAR L'ACIDE ASCORBIQUE

Par J. DROGOZ et M. HENRIC

Le traitement du scorbut, maladie de carence, s'était jusqu'à ces jours borné à une compensation de cette carence par l'ingestion d'aliments riches en vitamine C. Toutefois, dans les cas graves avec hémorragies gingivales abondantes, atteintes cardiaques critiques cette simple diététique nous laissait désarmés devant des symptômes alarmants dont l'issue était fréquemment fatale. A l'énorme avitaminose se traduisant par ces effets, il eût fallu opposer une ingestion massive de vitamine C, réalisation quasi impossible, même par des fruits (citrons) ou légumes (oignons) particulièrement riches en cette substance. Il était donc logique, à l'heure où la question des vitamines se révélait comme une des plus importantes dans l'état d'équilibre de l'organisme, de rechercher l'utilisation directe de produits, synthétiques ou non, mais spécifiques et hyperactifs. Nos premiers essais avec des préparations à base de plusieurs vitamines et d'autres substances d'accompagnement s'étaient montrés sous un jour nettement défavorable. Il nous semblait dès lors qu'une thérapeutique poly-vitaminée était sinon nocive du moins inactive. A carence C, il fallait une compensation uniquement « C ». D'où la nécessité d'essayer une médication monovalente que nous avons pu réaliser grâce à l'acide ascorbique. Les

résultats ont dépassé nos espoirs et nous nous devons de dire que, faute de ce produit, nous aurions eu à déplorer plusieurs décès dans des formes sévères de scorbut.

Nous nous sommes servis d'une solution à 5 o/o d'acide ascorbique lévogyre injectable par voie intraveineuse ou intramusculaire : chaque centimètre cube contient donc o g. o5 d'acide ascorbique. Cette préparation est présentée sous le nom de « Vitascorbol ».

Dans les cas bénins (gingivites hémorragiques discrètes, algies diverses, éréthisme cardiaque), nous nous sommes bornés à un traitement d'attaque par l'acide ascorbique dont nous n'avions qu'une petite quantité. Les doses employées sont de l'ordre de 1 à 2 cm^3 en injection intraveineuse, pendant 3 à 4 jours au terme desquels les algies et les hémorragies gingivales étaient presque disparues, l'éréthisme cardiaque très diminué. Un régime hypervitaminé approprié amenait le malade à guérison en 1 à 2 semaines.

Nous possédons de nombreuses observations de ces cas frustes où la thérapeutique par l'acide ascorbique réalisait une sédation environ 8 fois plus rapide (aux faibles doses ci-dessus indiquées), que la consommation massive d'oignon ou de citron, et de plus sans inconvénients gastro-intestinaux.

Voici, d'autre part, 2 malades très graves traités à l'acide ascorbique.

Moussa Cira, tirailleur méhariste au Groupe nomade de Chinguetti, fait depuis un mois, à son unité, des algies vagues dans les régions précordiale, lombaire et de la cuisse. avec fatigue et marche pénible, à la suite de quoi apparaît une gingivite hémorragique. Il est évacué par des camions militaires de passage, sur Atar. En cours de route (5 jours de voyage) son état va en empirant ; la veille de l'arrivée, le chef de détachement s'attend à le voir mourir d'un instant à l'autre : ses gencives saignent sans arrêt, le sang s'écoule goutte à goutte de sa bouche : impossible de lui faire ingérer de l'oignon même pilé. Dès son arrivée ici nous nous trouvons en présence d'un individu anémié profondément, répondant avec grande peine aux questions posées. Impotence fonctionnelle totale ; état général très grave : nous désespérons alors de le sauver. Toutes les gencives sont ulcérées, fongueuses et saignant abondamment ; les dents sont branlantes. Hématome profond au niveau des adducteurs de la cuisse droite. Gêne respiratoire provoquée par des douleurs constrictives au niveau des muscles intercostaux en avant. Pas de tachycardie mais bruits assourdis et premier bruit prolongé. Arythmie. Pouls petit déficient. T. A. (Vaquez) 11-6.

A noter qu'il s'agit là du premier malade grave que nous ayons à traiter par l'acide ascorbique, ce pourquoi nous débutons par des doses relativement faibles intraveineuses.

1[er] jour : 4 cm^3 de la solution d'acide ascorbique (soit o g. 20 d'acide ascorbique).

2[e] jour : 4 cm^3 de la solution d'acide ascorbique (soit o g. 20 d'acide ascorbique).

Hémorragies gingivales très atténuées. Hématome au niveau des adducteurs en résorption. Bruits du cœur encore assourdis, mais disparition de l'arythmie.

3e jour, 4e jour : 4 cm^3 de la solution d'acide ascorbique.

Très grosse amélioration des lésions gingivales qui ont disparu à droite au niveau des molaires supérieures et inférieures, et en très bonne voie au niveau des autres dents. Hémorragies presque taries. Cœur, bruits assourdis mais normaux.

5e, 6e jour : 4 cm^3 de la solution d'acide ascorbique.

Même amélioration persistante. Hématome entièrement résorbé. Cœur : bruits encore assourdis. Etat général bon.

7e, 8e, 9e, 10e jour : 2 cm^3 de solution.

Gencives très fongueuses encore mais ne saignant plus. Légère arythmie passagère.

11e, 12e jour : 2 cm^3 de solution.

Gencives fongueuses. Cœur normal. Le malade se lève, marche sans peine. Etat général excellent. T. A. (VAQUEZ) 13-8.

Il sort de l'infirmerie 8 jours après complètement guéri.

Voici donc un homme qui a reçu au total — répartis sur 12 jours — 36 cm^3 de solution, soit 1 g. 80 d'acide ascorbique. Pratiquement, d'un individu littéralement mourant, une injection de 20 cg. d'acide ascorbique faisait dès le lendemain un sujet tellement amélioré que tout espoir était permis, ce que confirmait la suite du traitement.

Notre second malade est le tirailleur méhariste GAGNA DEMBA du même Groupe nomade de Chinguetti, évacué par avion quelques jours après le précédent. A son arrivée : état général médiocre. Gencives fongueuses saignant abondamment; se plaint d'algies diverses (myalgies, ostéalgies, arthralgies) s'étendant des deux genoux aux pieds. Pouls petit. Cœur : début de péricardite avec bruit de galop. Dyspnée.

1er, 2e jour : 4 cm^3 de solution d'acide ascorbique.

Diminution des hémorragies gingivales et des algies des membres inférieurs.

3e, 4e, 5e jour : 4 cm^3 de solution.

Lésions gingivales très améliorées. Algies disparues. Cœur : plus de galop, plus de frottement péricardique mais tachycardie d'effort et léger souffle systolique à la pointe. Etat général bon.

6e, 7e, 8e, 9e, 10e jour : injection de 2 cm^3 de solution.

Gencives en voie d'asséchement : les bruits du cœur sont presque redevenus normaux : plus de trace de péricardite.

Arrêt du traitement par l'acide ascorbique.

A ce moment disparition quasi totale des symptômes scorbutiques; le malade fait alors une bronchite qui provoque une rechute de l'état général mais sans nouvelle manifestation d'avitaminose.

Voilà donc un sujet présentant, au début, des signes francs de péricardite liée aux symptômes scorbutiques primordiaux : dès les premières injections de solution d'acide ascorbique, très nette amélioration de sa cardiopathie et, comme dans les cas précédents, réso-

lution rapide des hémorragies et des algies. Il est pratiquement guéri et a commencé sa cure avec 1 g. 50 d'acide ascorbique réparti sur 10 jours.

Et cependant, après un peu plus d'expérience actuellement de l'agent thérapeutique, nous estimons être restés en dessous des doses qu'il eût fallu appliquer : nous sommes convaincus et en mesure d'affirmer que ces deux mêmes malades traités à 6, 8 ou même 10 cm^3 quotidiens (en plusieurs, ou même en une seule dose) par la voie intraveineuse, ce qui ne nous a jamais donné d'accident, auraient été guéris encore plus rapidement et qu'en la matière également il y a intérêt à frapper « vite et fort » : mais alors il s'agissait de nos premiers essais et de plus nous n'avions qu'un pauvre stock qui nous obligeait à diminuer les doses dès une amélioration marquée et à arrêter rapidement le traitement.

En résumé, parmi de nombreuses observations, nous avons relevé ces deux dernières comme typiques d'une guérison extrêmement rapide de symptômes très alarmants; alors que le pronostic au moment où nous voyions ces malades était très sombre et pessimiste, dès la 2e injection au plus tard, nous pouvions affirmer que les sujets seraient sauvés.

Nous avons utilisé l'acide ascorbique par la voie intraveineuse, admirablement supporté, même à doses élevées. La voie intramusculaire utilisée à titre d'essai, d'autre part, a une action beaucoup plus faible et plus lente.

Aucun incident d'intolérance : de plus les malades n'ont jamais été astreints soit à un régime, soit à des précautions particulières, mais il semble qu'il y ait intérêt à pratiquer les injections le matin de bonne heure.

En conclusion, nous avons rarement eu à nous servir, dans quelque ordre que ce soit, d'une médication qui donne d'emblée pareille satisfaction et, lorsque nous avons employé ailleurs le terme de « résurrection », nous ne croyons nullement avoir exagéré. Les faits sont là pour le prouver.

ACTION COMPARÉE DES HUILES D'OLIVE ET DE CHAULMOOGRA EN INJECTION INTRADERMIQUE

Par J. TISSEUIL

La meilleure méthode, avons-nous pensé, pour mettre en évidence la valeur thérapeutique de l'huile de chaulmoogra, était d'en rechercher l'action sur des lésions cutanées en comparaison avec une autre huile qui ne devrait pas avoir d'action.

Pour rendre objectifs ces résultats, c'est bien sur les taches tuberculoïdes que ces essais devaient être tentés. En effet, les taches tuberculoïdes présentent des symptômes dont les modifications sont faciles à apprécier.

En injection intramusculaire ou intraveineuse, au contraire, tant d'éléments subjectifs se mêlent, dans l'estimation des résultats, aux causes dont l'action est favorable à la reconstitution de l'état général, que la valeur thérapeutique des chaulmoogra ne s'impose pas encore à tous les observateurs.

D'ailleurs, cette action est longue à produire des effets manifestes, souvent contrariés de rechutes.

La lèpre cutanée se développe partout sur tout le corps, sans que nous percevions encore les raisons de la distribution de toutes les infiltrations cutanées.

La lèpre tuberculoïde au contraire est une lésion systématique, figurée, qui s'accroît par la périphérie et s'éteint en son centre.

Si les injections sont faites dans les éléments d'invasion, il est donc facile d'en apprécier les effets, et ces effets sont rendus particulièrement évidemment si, chez le même malade, les taches de chaque côté reçoivent un traitement différent, produisant des effets différents.

Pour éviter l'action irritante possible des produits, nous avons utilisé des huiles neutralisées.

Nous avons pu constater ainsi que, chez le même sujet, avec des injections symétriques d'huile de chaulmoogra de Pondichéry et d'huile d'olive neutralisée, les effets étaient nettement tranchés : l'huile de chaulmoogra a une action nette sur les lésions, l'huile d'olive n'en a aucune. Sous l'influence de la première, les lésions se résorbent rapidement, entraînant la disparition de l'infiltration et la recoloration partielle de la peau, tout au moins chez quelques malades, tandis que, avec la deuxième, les lésions conservent leur aspect clinique sans changement, avec persistance d'une partie des nodules d'injections.

Quelle est la valeur de cette thérapeutique? Les résultats sont-ils définitifs? Sont-ils locaux seulement? C'est ce que nous permettra de dire l'observation prolongée.

Observation I. — M. D..., femme âgée de 28 ans, présente des taches tuberculoïdes qui sont à peu près symétriques sur chaque côté du dos. Entrée à l'Institut, le 2 septembre 1937, elle reçoit à compter du 7 octobre deux fois par semaine 2 cm^3 d'huile neutre d'olive à gauche et d'huile neutre de chaulmoogra à droite.

A chaque séance une partie différente des taches est injectée. Mais rapidement se révèle l'action différente de ces deux produits; à gauche il ne se fait aucune modification des taches, qui seulement présentent de petits

nodules aux points d'injections de l'huile, tandis qu'à droite elles perdent leur relief et la peau reprend en partie la coloration normale.

Observation II. — A..., ce malade présente sur tout le corps de nombreuses taches tuberculoïdes qui, sur le dos, sont à peu près symétriques. Ces taches du dos reçoivent, à gauche, des injections intradermiques d'huile neutre d'olive et, à droite, de l'huile neutre de chaulmoogra. Ces injections commencées le 11 septembre nous ont permis de constater les mêmes résultats que dans l'observation précédente : l'huile d'olive ne donne aucun résultat à gauche tandis que l'huile de chaulmoogra fait disparaître l'infiltration de la tache avec recoloration de la peau.

Observation III. — K. F..., a des taches qui sont particulièrement bien dessinées par le bourrelet périphérique saillant.

Chez lui il n'est fait que des injections d'huile neutre de chaulmoogra dans la bordure périphérique. Ces injections entraînent le nivellement des lésions et la recoloration partielle des tissus, au niveau de toutes les taches traitées.

Conclusion

Dans les taches tuberculoïdes en injections symétriques, chez le même malade, l'huile neutre d'olive n'a aucune action, tandis que l'huile neutre de chaulmoogra fait disparaître l'infiltration, la peau reprend un aspect voisin de la normale et se recolore.

Travail de l'Institut Central de la lèpre à Bamako (Soudan).

MÉMOIRES

LES LEUCOCYTES DU SANG DE LAPIN AU COURS DE L'INJECTION INTRAVEINEUSE DE DEUX COMPOSÉS ORGANIQUES D'ANTIMOINE

Par H. LAGODSKY

Ce travail fait suite à celui publié récemment (1), concernant l'hémoglobine et les hématies du sang de lapin à la suite de l'injection des deux mêmes composés stibiés : l'antimoine-thiomalate de lithium et le *p*.amino-phénylstibinate de méthylglucamine.

Certains des animaux ont fait l'objet d'observations communes aux hématies et aux leucocytes ; le numéro d'identité qui les désignait dans la publication antérieure, leur est de nouveau attribué ici. Les animaux ayant servi exclusivement aux observations leucocytaires sont numérotés à la suite des animaux de la note antérieure.

Avant d'exposer les modifications leucocytaires expérimentales, nous n'avons pas estimé inutile de justifier quelques valeurs numériques du sang de lapin normal. Les valeurs numériques qu'on peut trouver dans la littérature sont souvent différentes, en raison sans doute de la diversité d'origine et de variétés des animaux utilisés par les auteurs. Le chapitre premier est, par conséquent, réservé aux chiffres concernant les animaux habituellement utilisés au laboratoire, ils servent de base aux variations constatées dans la partie purement expérimentale.

I. — Etude de l'état leucocytaire moyen chez quelques lapins normaux.

Les valeurs ci-dessous ont été calculées à partir de 19 lapins neufs, de bel aspect, tous du sexe mâle et d'un poids compris entre 2 kg. et 2 kg. 500.

(1) L. Launoy et H. Lagodsky. L'hémoglobine et les hématies du sang de lapin, au cours de l'injection intraveineuse répétée de deux composés organiques d'antimoine. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, XXXI, 1938, p. 68.

	Extrêmes	Moyenne
Nombre total par millimètre cube de sang.	6.100 — 17.800	9.700
Lymphocytes (petits et moyens) o/o . . .	20,58 — 58,91	38,93
Monocytes o/o	3,71 — 6,66	4,95
Polynucléaires pseudoéosinophiles o/o . .	28,10 — 62,35	48,21
Polynucléaires basophiles o/o	2,83 — 9,41	6,40
Polynucléaires éosinophiles o/o	0,33 — 2,74	1,12
Autres leucocytes o/o	0 — 0,74	0,35
Total o/o.		99,96

Voici à propos de cet ensemble moyen, quelques indications :

1° Les *lymphocytes* petits et moyens sont réunis ; une discrimination absolue est souvent difficile, car toutes les dimensions intermédiaires existent entre le lymphocyte, dont le diamètre est environ égal à celui de l'hématie et le lymphocyte nettement plus volumineux. Disons cependant que le pourcentage des petits lymphocytes, nettement qualifiés comme tels, est très inférieur à celui des lymphocytes moyens.

2° Ainsi que nous le rappellerons plus particulièrement plus loin, les leucocytes à noyau complexe et à grosses *granulations basophiles* du lapin sont un peu spéciaux ; la coloration semi-lente ou lente avec nos colorants panoptiques, employés individuellement, après fixation alcoolique (Romanowsky ou Panchrome de Pappenheim), ne met pas les granulations en évidence nette ; les granulations apparaissent plus ou moins diffuses ou n'apparaissent pas du tout ; d'autre part, certains polynucléaires granuleux, d'ensemble apparemment pseudo-éosinophile, montrent aussi dans les mêmes conditions quelques grains violacés : il est donc impossible de préciser leur caractère fondamental de granulation.

Alors que chez le cobaye, par exemple, l'apparence basophile est évidente et la granulation pseudo-éosinophile également nette, il nous a fallu chez le lapin recourir à une coloration donnant des résultats aussi satisfaisants. Nous nous sommes arrêtés à l'emploi combiné de May-Grünwald-Giemsa, tel qu'on le trouve décrit, par exemple, dans l'ouvrage de A. Touraine (1) (toutefois, nous prolongeons le dernier temps de coloration jusqu'à une quinzaine de minutes).

Les leucocytes à granulations basophiles sont alors aisément qualifiables comme tels, et ne sauraient passer inaperçus ou être confondus avec toute autre catégorie granuleuse ; leur noyau est bi ou trilobé et les grains se montrent nombreux, volumineux et de couleur violet très foncé. Si les granulations n'apparaissent pas nettement, la coloration du protoplasma est néanmoins violacée et, avec l'aspect réticulé qu'il montre, on est en possession de moyens précis d'identification. Il est matériellement impossible, en particulier, de confondre ces cellules basophiles avec les polynucléaires pseudo-éosinophiles. Toutes les autres catégories leucocytaires sont en même temps très bien identifiables.

Nous recommandons par conséquent, pour l'examen leucocytaire du sang de lapin, l'usage de la double coloration May-Grünwald-Romanowsky-Giemsa.

Le pourcentage moyen des *basophiles* est donc beaucoup plus important

(1) Touraine. *Sang et organes hématopoïétiques*, p. 44. 1 volume. Masson.

chez le lapin que chez l'homme, le chien, le cobaye et à plus forte raison que chez le chat, la souris et le rat (1), dont le sang ne paraît pas contenir ces leucocytes basophiles. Levaditi (2) signalait, il y a déjà longtemps, cette richesse spéciale du sang de lapin et donnait 4,3 o/o comme valeur moyenne de 3 cas, après avoir cité les chiffres de 2 à 5 o/o trouvés par Bauer.

Cette tendance normale à la basophilie nous a incité à observer de près les variations du taux des polynucléaires basophiles causées, le cas échéant, par le traitement stibié, chez le lapin normal.

3° La rubrique : « *Autres leucocytes* » comprend différentes cellules, rares, pas toujours présentes ensemble, tels que : lymphoblastes, leucocytes granuleux à noyau peu ou pas lobé (métamyélocytes et myélocytes) et les cellules de Turk dont Jolly (3) considère la présence comme normale et sans signification pathologique à un tel pourcentage.

4° Cet ensemble chez le lapin est différent de celui de la souris plus riche en leucocytes par unité de volume sanguin et à prédominance lymphocytaire ; il est voisin de celui du cobaye dont la richesse leucocytaire est du même ordre mais qui conserve cependant lui aussi un léger avantage en faveur des mononucléaires (4).

II. — Action des composés stibiés sur les éléments blancs du sang.

1° Réactions immédiates

A) Etude de l'injection de 0 gr. 003 d'antimoine par kilogramme sous forme d'antimoine-thiomalate de lithium (trivalent).

α) Lapin VIII. — 2.340 grammes.

	Nombre de leucocytes/mm³
Avant injection	7.700
1/2 heure après l'injection	4.400
1 heure 1/2 après l'injection	3.500
2 heures 1/2 après l'injection	8.400
5 heures 1/2 après l'injection	4.300
8 heures après l'injection	8.300

Ce tableau montre qu'il s'établit rapidement un état leucopénique notable ; 55 o/o environ des leucocytes ont disparu 1 heure 1/2 après l'injection, mais fugace.

La formule leucocytaire en fonction du temps montre que la leucopénie est surtout une granulopénie pseudo-éosinophile : les granulocytes pseudoéosinophiles passent ainsi de leur taux initial : 29,70 o/o, soit

(1) J. Jolly. *Traité d'hématologie*, p. 344. Maloine, 1923.
(2) C. Levaditi. *Le leucocyte et ses granulations*, p. 148. 1 vol. Naud, 1902.
(3) J. Jolly. *Loc. cit.*, p. 266, renvoi n° 1, bas de page.
(4) H. Lagodsky. *Thèse Doct. Ph. Paris*, 1937.

2.297/mm³ à un taux minimum de 17,14 o/o, soit 754/mm³ au bout de la première demi-heure qui suit l'injection. Au contraire la réparation du nombre global des leucocytes s'opère par l'augmentation relative et absolue de ces éléments pseudoéosinophiles.

Dans ce cas, la courbe du nombre des pseudo-éosinophiles reste sensiblement parallèle à celle du nombre global des leucocytes comptés dans la cellule de Thoma sans distinction de catégories leucocytaires.

Nous avons vu les granulocytes basophiles passer successivement aux différents temps de l'observation de 3,60 o/o à 4,75 o/o, puis à 5,23 o/o et atteindre le taux maximum de 12,16 o/o, 2 heures 1/2 après l'injection. Par la suite, le pourcentage des basophiles devient très peu important.

A partir de la 3e observation qui suit l'injection (2 heures 1/2), nous avons noté quelques formes métamyélocytiques des granulocytes pseudo-éosinophiles.

Il ne s'est pas manifesté de monocytose ni d'éosinophilie.

β) *Lapin IX. — 2.580 g.*

	Nombre de leucocytes/mm³
Avant l'injection	9.800
1/2 heure après l'injection	7 200
1 heure 1/2 après l'injection	2.700
2 heures 1/2 après l'injection	2.300
5 heures 1/2 après l'injection	7.300
7 heures après l'injection	4.500
24 heures après l'injection	10.000
48 heures après l'injection	12.500

Nous retrouvons, dans ce deuxième cas, une leucopénie progressive, atteignant ici son point le plus bas, 2 heures 1/2 après l'injection stibiée (72,5 o/o des leucocytes ont disparu déjà après 1 heure 1/2 et 76,5 o/o sont absents 2 heures 1/2 après l'introduction du composé antimonié), mais à caractère fugace. Si l'on examine, en même temps que les variations globales du nombre des leucocytes, les changements particuliers aux différentes catégories de leucocytes, on constate encore dans ce cas que la leucopénie est surtout une granulopénie pseudo-éosinophile : les granulocytes pseudo-éosinophiles dont le taux initial était 33,18 o/o, soit 3.252/mm³, passent ainsi à un taux minimum (2 heures 1/2) de 10,90 o/o, soit 251/mm³.

Ici encore, la réparation du nombre global de leucocytes s'exprime d'emblée, dans la formule, par l'élévation du pourcentage de ces mêmes éléments, à granulations pseudo-éosinophiles.

Les leucocytes à *granulations basophiles* offrent de remarquables variations : leur taux initial était 6,36 o/o ; le premier examen, effectué 1/2 heure après l'injection, le montre porté à 47,61 o/o ; par la suite, on note 28,40 o/o, 20 o/o, 25,65 o/o et, enfin, des taux subnormaux ou normaux à partir de la 7e heure.

L'apparition des granulocytes à noyau réniforme ou en croissant illustre la déviation rapide de l'indice d'Arneth vers la gauche.

Il ne s'est manifesté ni monocytose, ni éosinophilie.

B) *Etude de l'injection de 0 g. 15 d'antimoine par kilogramme sous forme de* p.*aminophénylstibinate de méthylglucamine (pentavalent).*

γ) *Lapin X. — 2.240 g.*

	Nombre de leucocytes/mm³
Avant l'injection	11.600
1/2 heure après l'injection	10.700
1 heure 1/2 après l'injection	4.700
2 heures 1/2 après l'injection	3.600
5 heures 1/2 après l'injection	10.800
8 heures après l'injection	22.000

Nous assistons encore à l'apparition rapide d'un état leucopénique progressif et important (60 o/o des éléments blancs sont absents 1 heure 1/2 après l'injection, 69 o/o 1 heure plus tard).

La réparation s'effectue peu après : elle est réalisée 5 heures 1/2 après le début de l'expérience et se poursuit même au delà par une leucocytose qui se trouve à peu près doubler le nombre initial à la 8e heure.

Comme précédemment, la courbe du nombre absolu des granulocytes pseudo-éosinophiles est à mettre en parallèle avec les nombres ci-dessus qui intéressent l'ensemble des leucocytes : la leucopénie est surtout une granulopénie pseudo-éosinophile ; le taux initial était 40,32 o/o ou 4.677/mm³, le taux minimum (1 heure 1/2) est 6,6 o/o ou 319/mm³.

La réparation numérique et la leucocytose sont au contraire caractérisés par l'augmentation de ces mêmes éléments : 77,18 o/o ou 16.980/mm³ (8 heures après le début).

L'état leucocytaire d'ensemble, à un moment donné, se trouve déterminé par l'état des granulocytes pseudo-éosinophiles.

Le pourcentage des polynucléaires basophiles n'offre pas de variations considérables ; il est un peu diminué, mais considérablement moins que celui des pseudo-éosinophiles. Il n'a pas été constaté de modifications intéressantes du pourcentage des monocytes ni de celui des éosinophiles vrais. Signalons ici l'apparition presque immédiate (1/2 heure après l'injection) et le maintien d'hématies nucléées : leur nombre maximum s'est élevé à 300/mm³ (5 heures 1/2). Il paraît s'être ainsi produit une brusque formation ou libération d'hématies immatures tenues en réserve. Notons également, à partir de la deuxième heure après l'injection, l'apparition de polynucléaires à noyau de tendance métamyélocytique. L'indice d'ARNETH se trouve dévié vers la gauche comme pour l'antimoine thiomalate de lithium.

δ) *Lapin XI. — 2.260 g.*

	Nombre de leucocytes/mm³
Avant l'injection	13.700
1/2 heure après l'injection	14 400
1 heure 1/2 après l'injection	1.800
2 heures 1/2 après l'injection	12.000
5 heures 1/2 après l'injection	88 000
7 heures après l'injection	83.000
24 heures après l'injection	39.000
48 heures après l'injection	14.200

Nous sommes ici encore en présence d'une leucopénie précoce, intense et fugace : seul l'examen pratiqué 1 heure 1/2 après l'injection la révèle et à ce moment 87 o/o environ du nombre initial de globules blancs sont disparus.

Vite réparé cet état leucopénique est suivi d'une très notable leucocytose (nombre initial à peu près sextuplé), qui s'atténue progressivement et ne devient insensible que 48 heures après le début de cette expérience.

Dans la formule leucocytaire, on trouve de même que la leucopénie est une granulopénie pseudo-éosinophile ; en effet, le taux initial de ces leucocytes granuleux était de 46 o/o, soit 6.502/mm³ et il passe 1 heure 1/2 après l'injection à la valeur de 20 o/o, soit 360/mm³.

Le retour à une richesse leucocytaire normale et le prolongement vers la leucocytose s'effectuent encore par les pseudo-éosinophiles qui atteignent :

77,64 o/o quand on compte 12.000 leucocytes/mm³, 2 heures 1/2 après le début.

97,60 o/o quand on compte 88.000 leucocytes/mm³, 5 heures 1/2 après le début.

86,00 o/o quand on compte 83.000 leucocytes/mm³, 7 heures après le début.

58,5 o/o quand on compte 39.000 leucocytes/mm³, 24 heures après le début.

La formule leucocytaire se trouve normalisée en même temps que le nombre global, ainsi qu'on l'a vu, à l'examen de la 48e heure.

De nouveau, nous sommes conduit à admettre que la courbe du nombre des polynucléaires pseudo-éosinophiles s'accorde étroitement avec celle du nombre global des leucocytes, que la leucopénie s'exerce aux dépens des pseudo-éosinophiles, que la leucocytose existe à leur profit.

Si l'on excepte la tendance vers la gauche de l'indice d'Arneth, aucune autre variation que celles signalées n'est intervenue, en particulier nous n'avons pas observé de monocytose, d'éosinophilie ou de basophilie.

Animal témoin. — Un animal non injecté de l'un ou de l'autre des produits étudiés a subi un nombre de petites ponctions veineuses, égal et semblablement réparti à celui qu'ont subi les lapins traités par l'antimoine.

Le nombre des leucocytes/mm³, à tout examen, n'a jamais été leucopénique.

La seule modification attribuable aux manipulations, ponctions et saignées a été une très légère leucocytose (dont le maximum n'a fait que doubler le nombre initial).

La formule leucocytaire pour cent conserve sensiblement son équilibre à tout moment. Quelques métamyélocytes et de très rares myélocytes pseudo-éosinophiles ont été notés, ainsi qu'une hématie nucléée par préparation, à quelques-uns des examens pratiqués.

La signification des formes immatures de granulocytes et d'hématies se restreint donc par rapport aux produits antimoniés, mais les grandes modifications leucocytaires (de nombre et de formule) doivent être sans aucun doute rapportées aux médicaments expérimentés.

Avec le p.*aminophénylstibinate de méthylglucamine*, nous avons désiré observer, dans les mêmes conditions que ci-dessus, l'effet du renouvellement de l'injection, 7 jours après la première dose.

Les variations intéressant la première injection ont été étudiées ci-dessus.

A la suite de la seconde injection, on obtient les résultats suivants :

	Nombre de leucocytes/mm³
Avant la 2e injection	9.900
1/2 heure après l'injection.	13.600
1 heure 1/2 après l'injection	3.000
2 heures 1/2 après l'injection	2.300
5 heures 1/2 après l'injection. . . .	40.000
7 heures après l'injection	53.000
24 heures après l'injection.	12.000

Rapprochant ces chiffres de ceux donnés précédemment, nous observons que la seconde injection reproduit des modifications semblables à la première. En bref, leucopénie suivie de leucocytose, dont le caractère essentiel ici encore se trouve être respectivement une granulopénie et une granulocytose pseudo-éosinophile.

Le renouvellement, au moins unique, de l'injection du produit pentavalent ne nous paraît donc pas comporter d'accoutumance ou de sensibilisation.

Animal témoin. — L'animal témoin, non injecté, a été utilisé ici pour une seconde série de prélèvements. Les petites ponctions et saignées se montrent encore d'influence négligeable.

Par conséquent, seul le médicament reste en cause vis-à-vis des altérations constatées chez l'animal réinjecté.

En résumé : l'injection intraveineuse de 0 g. 003 d'*antimoine* 0/00, sous forme de Sb *thiomalate de lithium* ou de 0 g. 15 de Sb 0/00 sous forme de p.*aminophénylstibinate de méthylglucamine*, provoque une *leucopénie* rapide, dont le maximum est atteint entre la première heure et demie et la deuxième heure et demie qui suivent l'injection. Le nombre global des leucocytes par unité de volume sanguin est diminué fortement (jusqu'à 87 0/0).

Toutes les catégories leucocytaires sont numériquement diminuées mais le caractère marquant de cette baisse est une *granulopénie pseudo-éosinophile*.

La leucopénie s'atténue ensuite et le nombre initial peut être généralement retrouvé entre deux heures et demie et huit heures après l'injection.

Si, dans les cas observés, l'injection d'antimoine thiomalate de lithium n'a pas été suivie, après ce retour à la normale, de leucocytose, l'injection du produit pentavalent : *p.*aminophénylstibinate de méthylglucamine, a pu causer une hyperleucocytose réactionnelle,

faisant rapidement suite au stade leucopénique. L'intensité de cette poussée a pu sextupler le nombre total d'éléments blancs. Sa durée a pu être encore notée 24 heures après l'injection. Son caractère qualificatif en fait une granulocytose pseudo-éosinophile.

Le nombre global des leucocytes, la formule o/o peuvent être normalisés 8 heures après l'injection. Dans les cas extrêmes, l'état initial est retrouvé 48 heures après le début de l'expérimentation.

La seule autre modification leucocytaire, nettement intéressante à signaler, se rapporte aux leucocytes à *granulations basophiles* : nous avons pu observer, à la suite de l'injection d'antimoine-thiomalate de lithium, l'établissement d'une basophilie expérimentale dans les toutes premières heures, parfois très importante (jusqu'à 47,61 o/o) mais passagère.

L'apparition presque immédiate d'hématies nucléées peut avoir lieu à la suite de l'injection stibiée, comme nous l'avons observé nettement dans un cas où le *p*.aminophénylstibinate de méthylglucamine fut employé.

Ces résultats sont intéressants à confronter avec ceux de Sievert (1), de Delius (2), de Zia et Forkner (3), de Lucia et Brown (4). Delius observe régulièrement une leucopénie, 20 minutes après l'injection d'Antimosan (le nombre des G. B. tombe jusqu'à 2.000/mm^3). Ainsi que Sievert, il voit 24 heures après l'injection le nombre des leucocytes augmenter. Zia et Forkner montrent que l'uréostibamine et le néostibosan ne déterminent pas, même à forte dose chez le lapin, de phénomènes d'agranulocytose.

Lucia et Brown, injectant des doses tolérées maximale de tartrate d'antimoine et de potassium (0 g. 006 par kilogramme), étudièrent le sang périphérique au cours des heures qui suivent ; ils observèrent une leucopénie importante et précoce, qui n'est pas généralement suivie d'hyperleucocytose ; ces auteurs estiment que le retour à la normale est effectué à la 28e heure. Ils ont vu que ce sont surtout les leucocytes polynucléaires qui subissent une diminution numérique. De plus ces auteurs furent intéressés par les polynucléaires basophiles, dont ils observèrent des variétés plus ou moins nettes, hésitant parfois entre la détermination pseudo-éosinophile (ou neutrophile) et la détermination basophile de certains polynucléaires. Toutefois, tout leucocyte granuleux à tendance basophile fut compté par eux comme étant un basophile vrai ; leur

(1) F. Sievert. *Z. Neur.*, 1924, CXII, p. 506.
(2) K. Delius. *Med. Klin.*, 1925, p. 1198.
(3) L. S Zia et C. E. Forkner. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1934, XXXII, p. 536.
(4) S. P. Lucia et J. W. Brown. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med*, 1934, XXXI, p. 426 et *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, LII, p. 418.

nombre s'est ainsi montré diminué après l'injection d'émétique, mais proportionnellement beaucoup moins que le nombre des neutrophiles. LUCIA et BROWN ont distingué dans les leucocytes neutrophiles, les neutrophiles « filamenteux » et les neutrophiles « non filamenteux ». En nous reportant à leur tableau de résultats moyens, nous avons vu que, dès la deuxième heure et surtout plus tard, il se manifeste une prédominance relative très nette des « non filamenteux » sur les « filamenteux », ce que nous croyons pouvoir traduire (bien que les auteurs ne l'expriment pas) par la déviation des noyaux vers la gauche suivant ARNETH et aussi rapprocher de nos propres constatations.

2° Réactions tardives.

L'étude des réactions immédiates eut lieu surtout dans les premiers instants qui suivirent l'injection et furent poursuivies accessoirement pendant 24 ou 48 heures.

Nous avons voulu compléter cette étude et savoir s'il survenait des réactions plus lointaines; nous avons donc repris des observations qui, débutant 24 heures environ après l'injection, se prolongèrent pendant plusieurs jours.

Nous avons voulu savoir également si la répétition des doses provoquait des altérations à échéance non immédiate.

C'est à ces questions que permettent de répondre les résultats suivants :

A) *Etude de l'injection d'antimoine thiomalate de lithium (trivalent).*

Trois lapins (n^{os} I, II, III) reçurent respectivement o g. oo25, o g. oo3 et o g. oo3 d'antimoine par kilogramme.

Les modifications constatées à partir du lendemain de l'injection furent extrêmement bénignes : 24 heures après l'injection, on peut trouver un état hyperleucocytaire très peu accentué, accompagné ou non de légère polynucléose pseudo-éosinophile.

Si l'on poursuit les examens jusqu'au 7e jour, on ne trouve pas d'incident remarquable.

L'action hyperleucocytaire du composé stibié trivalent ne paraît pas être spécifiquement décelable, 24 heures après son introduction dans l'organisme du lapin.

Chacun des trois lapins vit se répéter la même dose à 7 jours d'intervalle, respectivement 4, 3 et 3 fois.

On peut dire brièvement que la répétition des injections n'a pas provoqué de modification sensible du nombre global des leucocytes/mm^3 et de la formule leucocytaire.

La polynucléose pseudoéosinophile notée après la première injection (voir ci-dessus) ne se reproduit même pas de façon régulière.

Notons cependant que l'un des trois animaux (III) a présenté des modi-

fications intéressantes de granulocytes basophiles. Le taux initial de ces leucocytes était 9,41 o/o ou 819/mm³ ; au lendemain de la troisième injection, il atteint 13,30 o/o et, au lendemain de la quatrième, il égale 23 o/o ou 2.944/mm³, mais se trouve rétabli à la valeur initiale 7 jours après cette quatrième et dernière injection.

Dans la discussion des observations précoces, nous avons déjà insisté sur la tendance à la basophilie, manifestée dans les premières heures qui suivent l'injection. Le cas de cet animal réinjecté et observé plus longuement nous oblige à insister sur cette notion de la basophilie qui peut être provoquée par l'antimoine thiomalate de lithium.

B) *Etude de l'injection de* p.*aminophénylstibinate de méthylglucamine (pentavalent).*

Quatre lapins (nos V, VI, VII et XII) reçurent respectivement o g. o2, o g. o6, o g. 15 et o g. 15 d'antimoine par kilogramme.

Le lapin I ayant reçu o g. o2 Sb/kg. n'a présenté aucune réaction après 24 heures ni dans les jours suivants. Les animaux qui reçurent les doses supérieures, en particulier celle de o g. 15/kg., révélèrent des altérations leucocytaires banales qu'on peut résumer ainsi : légère leucocytose (qui peut montrer que le nombre initial G. B. est encore doublé 24 heures après l'injection) à caractère de polynucléose pseudoéosinophile. Cette poussée n'est plus sensible après 48 heures.

Sur les quatre lapins ci-dessus, trois (lapins V, VI, VII) furent réinjectés avec la dose initiale, soit respectivement o g. o2, o g. o6, o g. 15 d'antimoine/kilogramme, trois fois de suite, à intervalle de six à sept jours.

Les observations peuvent se résumer ainsi :

— le lapin qui a reçu les doses de o g. o2 Sb/kg. n'a pas montré de variation au cours de cette série ;

— le lapin qui a reçu les doses de o g. o6 Sb/kg. a permis de noter 24 heures après chaque injection et de façon non durable un léger abaissement du nombre global des éléments blancs qui réduit leur nombre précédant l'injection de 27 à 13 o/o. La formule est restée pratiquement stable ;

— le lapin qui a reçu les doses de o g. 15 Sb/kg. est en hyperleucocytose modérée 24 heures après chaque injection : la hausse a pu atteindre 80 o/o environ. Cette leucocytose s'accompagne au même moment de polynucléose pseudoéosinophile dans la formule leucocytaire. Cet animal avait fourni des modifications semblables à la suite de la première injection. Il réagit donc au cours de la répétition des doses, comme il le faisait après la première d'entre elles.

En résumé, lorsqu'on ne fait débuter l'observation des animaux que 24 heures après l'injection d'antimoine thiomalate de lithium (trivalent) ou de *p*.aminophénylstibinate de méthylglucamine (pentavalent), on constate l'absence de signes hématologiques de quelque importance. Seule une légère *pseudo-éosinophilie* absolue peut être encore décelée à ce moment. Dans les jours qui suivent, l'état demeure stable ou se normalise avec rapidité.

Si l'on renouvelle l'injection première après quelques jours d'intervalle, jusqu'à obtenir une série de 4 ou 5 injections régulièrement

espacées, on constate en général chez un animal donné la répétition des phénomènes observés à partir de 24 heures après la première injection. Ces altérations ont un caractère peu accentué et non spécifique : toutefois, une légère pseudo-éosinophilie absolue paraît se rencontrer le plus souvent. La répétition des doses ne provoque pas l'établissement durable d'un état sanguin anormal, ainsi que nous l'avons observé par des examens longuement poursuivis après arrêt des injections.

Remarquons qu'un animal réinjecté d'antimoine thiomalate de lithium a révélé l'existence d'une basophilie progressive qui disparaît au terme de la série médicamenteuse. Cette basophilie temporaire, déjà observée très tôt (voir chapitre premier), paraît être due au composé stibié et peut-être plus spécialement à l'antimoine trivalent employé.

Conclusions générales.

L'étude de l'injection intraveineuse unique ou renouvelée d'antimoine thiomalate de lithium (0 g. 003 Sb par dose et par kilogramme de lapin) ou de *p*.aminophénylstibinate de méthylglucamine (jusqu'à 0 g. 15 Sb par dose et par kilogramme de lapin), a permis d'observer :

1° Dans les premiers instants, une leucopénie à *caractère principal de granulopénie pseudo-éosinophile*. Cet état est normalisé dans les premières heures, *mais peut être suivi* (surtout après l'usage du *p*.aminophénylstibinate de méthylglucamine) de *Leucocytose pseudo-éosinophile*.

Il suffit au plus de 48 heures pour retrouver une numération leucocytaire et une formule leucocytaire normales. Au delà de ce temps il n'intervient plus de modification sensible, attribuable au médicament.

2° L'introduction de composé stibié oriente l'indice d'Arneth très rapidement et temporairement vers la gauche, elle peut libérer des hématies nucléées ou immatures. On ne constate pas de monocytose ni d'éosinophilie ; il faut noter la *possibilité* (surtout par l'emploi d'antimoine thiomalate de lithium) d'*un état de granulobasophilie*.

3° Le renouvellement des injections à intervalle de 7 jours environ, ne paraît provoquer, vis-à-vis des modifications dont il est fait état, ni sensibilité, ni accoutumance.

4° *La cessation des injections permet à l'état leucocytaire de retourner définitivement à ses constantes initiales normales.*

Travail du laboratoire de M. le Professeur L. Launoy.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD.

TRENTE ET UNIÈME ANNÉE 1938 N° 4.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 6 AVRIL 1938

PRÉSIDENCE DE M. E. ROUBAUD, PRÉSIDENT.

COMMUNICATIONS

LES ANTICORPS DES INFECTIONS EXANTHÉMATIQUES. LE TEST DE SÉRO-PROTECTION CUTANÉE LOCALE.

Par P. GIROUD

Nous avons depuis plusieurs années étudié les anticorps au cours des fièvres exanthématiques et tout particulièrement la réaction de WEIL et FELIX. Ce que nous avons pu constater expérimentalement chez le cobaye avec S. TANNENBAUM (1) nous a induit à penser qu'elle n'était qu'une simple réaction secondaire dûe à un germe commensal de l'organisme. Il nous a semblé alors qu'il pourrait être intéressant de chercher une réaction simple permettant la mise en évidence des anticorps spécifiques et qui serait un test des infections exanthématiques.

On sait depuis les travaux de CH. NICOLLE que le sérum des convalescents de typhus neutralise le virus, mais cette épreuve se

montre souvent décevante pour les typhus anciens. La maladie typhique du cobaye, animal de choix cependant pour un tel essai de séro-protection, ne s'exprime que par la montée thermique et encore la maladie peut n'exister que sous forme inapparente. De très nombreux animaux sont nécessaires, car même pour l'étude d'un sérum anti-exanthématique (2) très actif comme celui de ZINSSER vis-à-vis du typhus historique, nous avons constaté la difficulté de cette expérimentation.

Les réactions de fixation d'alexine ont donné des résultats contradictoires. CASTANEDA (3) attribue à la recherche des opsonines une grande importance.

La réaction que nous avons proposé dans notre note préliminaire de la Société de Biologie du 5 février 1938 est un test de séro-protection cutanée locale (4), basée sur la sensibilité de la peau aux infections exanthématiques.

COMBIESCO (5), le premier, en 1931, réalise une infection locale de la peau avec le virus boutonneux, mais ses inoculations sont trop volumineuses pour être strictement dermiques. Dès 1932, nous avions pu voir à l'Institut Pasteur de Tunis, PAUL DURAND provoquer chez le chien et chez l'homme des réactions dermiques par des inoculations limitées de virus typhique murin et de virus boutonneux. En 1933, CAMINOPETROS et B. CONTOS (6) étudient les réaction locales des rickettsies de la fièvre boutonneuses dans le derme de la peau de l'homme et des animaux infectés ou non. — En janvier 1936 nous avons publié avec H. PLOTZ (7) les variations du pouvoir infectant des cultures de virus typhique suivant les voies d'introduction et en particulier les réactions thermiques faibles chez les cobayes inoculés dans le derme avec nos cultures et la possibilité de vacciner aussi sur la peau rasée. En avril de la même année, BALTAZARD (8) étudie les réactions locales du derme au cours de l'infection typhique murine et de l'infection boutonneuse chez le cobaye en mélangeant la rate, les vaginales, les surrénales des cobayes de passage ou un broyage de tiques virulentes. Ce sont des réactions analogues que nous avons notées en novembre 1936 dans notre article sur les essais d'immunisation faits avec les cultures desséchées de virus typhique murin inoculées dans le derme (9).

Nous avions été frappés par la régularité des réactions cutanées vis-à-vis des dilutions de virus et il nous avait semblé que ces réactions, faciles à observer sur un même animal, permettraient d'apprécier avec une plus grande sensibilité des variations minimes d'anticorps, ce que l'on ne peut mettre en évidence dans une séro-protection générale. Aussi avons-nous voulu les employer comme test de séro-protection. Les suspensions variables de rickettsies, mises en contact avec le sérum à étudier, sont inoculées dans la

peau d'un flanc et des suspensions équivalentes, mélangées avec du sérum témoin, sont inoculées dans l'autre. Nos essais ont été faits, comme nous l'avons rapporté dans notre note préliminaire, sur le lapin, le cobaye, le rat, mais ce dernier ne convient pas pour cette réaction.

Les animaux. — La technique est valable pour le lapin et le cobaye, la réaction est moins évidente chez ce dernier, cependant il doit être préféré si les lapins dont on dispose ne présentent pas un derme approprié. Il est nécessaire de se servir d'animaux neufs. Pour le lapin les pelages les plus foncés, unicolores sont les meilleurs. L'animal doit avoir une peau uniforme, blanche-grisâtre, le poil non entrecroisé, le derme épais où le liquide injecté ne diffuse pas. Les cobayes à peau blanche sont les meilleurs et ceux aux flancs tachetés, inutilisables. La peau des deux flancs doit être comparable. L'épilation doit être faite au moins la veille pour éviter l'œdème qui permet la diffusion surtout chez le lapin et rend difficile ou impossible la lecture de la réaction. Elle doit être faite à la main, car les pâtes épilatoires lèsent la peau. Le rasage n'est pas à conseiller, les poils repoussant trop vite. On peut aussi faire l'épilation sur le cobaye en appliquant un sparadrap dans le sens du poil et en l'arrachant en sens inverse ; cette technique ne convient pas au lapin qui a une peau trop fragile.

Les zones d'inoculation. — La région ventrale doit être éliminée à cause de la contamination possible des nodules, ce qui fausserait les réactions. Les régions des flancs ou les deux côtés de la colonne vertébrale conviennent beaucoup mieux. Le tissu du cobaye est dense à ce dernier endroit et nécessite une injection très lente ; il est parfois nécessaire de la faire un peu plus bas et il faut se méfier des projections (lunettes). Les injections doivent être séparées de plusieurs centimètres (trois ou quatre si possible). Chez le cobaye nous en faisons au maximum 3 de chaque côté et 5 chez le lapin.

Le matériel virulent. — Le virus murin de Zinsser, dont nous nous servons d'habitude, a été entretenu par passages vaginales péritoine au 6ᵉ jour depuis 1932. Le virus Tunis Port I, de H. Sparrow, que nous entretenons de la même façon, donne aussi des résultats satisfaisants. Les cultures *in vitro* peuvent être utilisées.

Dosage. — Avant les premiers essais de séro-protection on doit faire un dosage du virus de passage dont nous avons vu les variations, après avoir vérifié au 6ᵉ jour la présence des rickettsies. Les vaginales sont broyées, mises en suspension dans 4 cm^3 d'un mélange de sérum normal de cheval et d'eau physiologique, on

laisse déposer quelques minutes et on élimine sans centrifuger les grosses particules. De cette suspension, que nous considérons comme suspension mère au 1/5, on fait des dilutions toujours dans un mélange de sérum et d'eau physiologique. Sans sérosité, le virus se conserve mal et pour obvier à cet inconvénient, nous avons essayé le tyrode qui ne nous a pas semblé supérieur, aussi avons-nous préféré les mélanges avec sérum de cheval. Les suspensions en eau physiologique seule doivent être proscrites à cause de l'action destructrice de l'eau physiologique, ce qui confirme, pour le virus exanthématique, les données que Ruppin, Doerr et Seidenberg ont établi pour le virus de la peste aviaire. Il ne faut pas laisser non plus les vaginales trop longtemps à la température de laboratoire, ni faire à l'avance la suspension mère. On injecte chez le cobaye 1/10 de cm^3 de chaque dilution et chez le lapin 2/10 de cm^3 d'une dilution deux fois plus forte.

Un virus très fort provoque chez le lapin une réaction avec le 2.000^e de vaginale, un moyen avec le 1.000^e, un faible comme le Tu. P. I. ne pourra en donner que jusqu'au 500e.

Les vaginales déposées à la glacière à — 20° pendant 6 jours conservent toute leur virulence, mais nous insistons sur la nécessité d'employer la vaginale prélevée le 6e jour du passage, jour du maximum thermique s'accompagnant le plus souvent d'orchite et où les rickettsies sont au maximum.

Sérums examinés. — Les sérums d'expérience provenant surtout de typhus épidémique et de typhus murin, furent prélevés à des temps variables de l'infection ou bien venaient de cas anciens ; pour ces derniers seuls des sérums de typhus grave furent examinés.

Comme témoins nous avons employé des sérums normaux, mais aussi des sérums provenant de sujets convalescents de maladies diverses (scarlatine, rougeole, érysipèle, diphtérie, tétanos, infections typhoïdiques) ou ayant reçu certains antigènes (vaccin antirabique, anti-typho-paratyphique).

Le temps de contact. — Les suspensions virulentes sont mises en contact et diluées dans les sérums à examiner aux taux provoquant les réactions moyennes au cours des dosages précédents (dilutions au 160e, 80e, 40e pour le lapin). Nous avons employé moins fréquemment les doses constantes de virus (80e par exemple) avec des doses variables de sérum. Un temps de contact de 10 à 15 minutes à 20° suffit, mais nous avons pu sans inconvénient ne faire la réaction qu'après un contact de plus d'une heure.

La réaction. — A partir du 4e jour le flanc qui a reçu le mélange témoin virus sérum normal, présente des nodules érythé-



Fig. 1. — Réactions nodulaires au 4e jour de l'inoculation. (Flanc témoin).
(*Photographie de* P. JEANTET).



Fig. 2. — Réactions au 4e jour de l'inoculation du mélange sérum ancien typhique-virus.
(*Photographie de* P. JEANTET).



Fig. 3. — Réaction très minime provoquée par le mélange sérum anti-virus en opposition avec la réaction provoquée par le mélange sérum normal-virus. Comparer avec la figure 4. Les deux photomicrographies sont faites au même grossissement.

(*Photomicrographie de* J. BABLET).

Fig. 4. — Réaction provoquée par le mélange sérum normal-virus
(Comparer avec la figure 3).
(*Photomicrographie de* J. BABLET).

mateux variant suivant les doses de virus, de 5 à 40 mm. chez le lapin (fig. 1) et de 5 à 15 mm. chez le cobaye. Les réactions les plus importantes peuvent évoluer vers la nécrose. Le 8e ou le 9e jour la peau devient furfuracée surtout chez le lapin. Vers le 10e, 11e jour les poils commencent à repousser, mais la zone du nodule reste glabre chez le lapin ce qui permet encore de lire la réaction (fig. 5). Sur l'autre flanc (fig. 2), où l'on a inoculé le mélange virus-sérum anti, les réactions sont infiniment moins nettes ou sont absentes (voir Tableau).

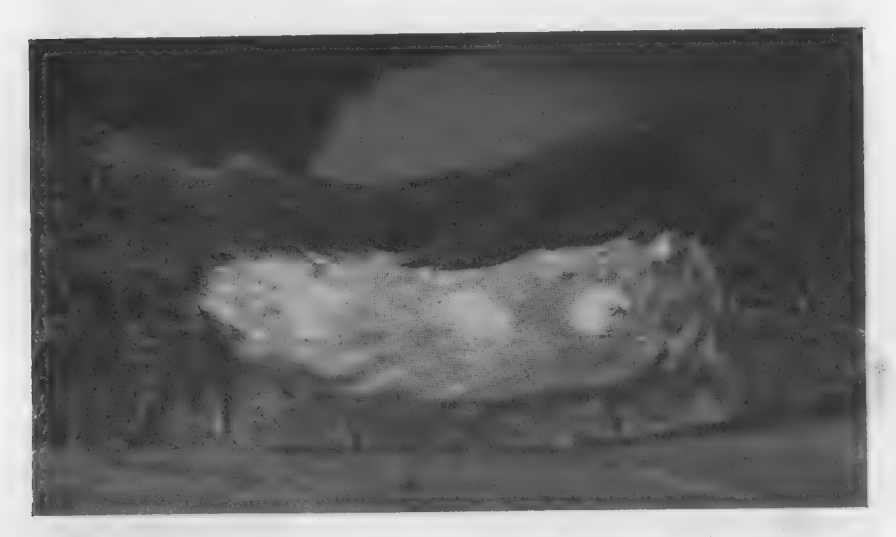


Fig. 5. — Vers le 10e-11e jour, les poils commencent à repousser, mais les zones des nodules restent glabres sur le flanc témoin.

(Photographie de P. Jeantet).

Anatomo-pathologie. — Des nodules prélevés chez le lapin au 5e jour de l'inoculation ont été examinés par M. Bablet auquel nous devons les protocoles suivants :

Dans le nodule témoin on constate un allongement vers la profondeur des crêtes interpapillaires, une dilatation des capillaires superficiels du derme autour desquels l'infiltration leucocytaire est très discrète. Par contre l'étage moyen et la profondeur du derme sont le siège d'une infiltration réactionnelle dense où prédominent les polynucléaires et qui se présentent surtout sous l'aspect de plages nécrotiques. A tous les étages les vaisseaux sont dilatés et l'endothélium tuméfié.

Après l'inoculation du mélange virus typhique-sérum d'ancien typhique, on voit que l'épiderme est normal, la réaction dermique

légère, portant sur les éléments réticulaires et endothéliaux. Les polynucléaires peu nombreux donnent quelques traînées discrètes autour des vaisseaux. Il n'y a pas d'amas denses, pas de plages nécrotiques, l'infiltration réactionnelle très limitée ne dépasse pas en profondeur l'étage moyen du derme.

Comme nous le voyons sur les figures 3 et 4 qui sont au même grossissement, les différences sont considérables entre les deux réactions, dont l'une est provoquée par le mélange de virus et de sérum d'ancien typhique (18 ans), l'autre par le mélange de virus et de sérum normal.

Résultats. — Nous avons pu constater par cette technique la neutralisation des virus, soit par les sérums prélevés au cours des infections, soit par les sérums d'anciens malades : (typhus épidémique, typhus murin, typhus malais) (11).

Les anticorps du typhus épidémique. — On a mis en évidence la présence d'anticorps 3 fois au cours de l'infection, 5 fois au premier jour de l'apyrexie, 2 fois au 2e jour, 1 fois au 3e jour, 3 fois au 20e jour, 7 fois un mois après, 1 fois 3 mois après, 7 fois 6 mois après, 2 fois deux ans après, 1 fois 11 ans après, 1 fois 17 ans après, 1 fois 18 ans après, enfin 1 fois 23 ans après chez un ancien prisonnier de guerre ayant fait un typhus très grave et sans contact postérieur avec des typhiques.

Par contre, nous avons eu des résultats négatifs avec un sérum prélevé au cours de la crise et chez un lépreux ayant fait un typhus 12 ans auparavant. D'autres cas ont été douteux et ces résultats étaient dus à l'hémolyse très importante des sangs prélevés. D'autres sérums pris au cours de l'infection typhique renfermaient du *Proteus*, dont H. SPARROW et H. ROUSSEL ont montré la fréquence au cours de certaines épidémies de typhus et la présence de cette bactérie rendait impossible le test de séro-protection.

Les anticorps du typhus murin. — Ces anticorps ont pu être prouvés aux dates suivantes : le 9e jour de l'infection, le 12e jour, le 1er jour de l'apyrexie, deux jours après, 7 jours après, 4 mois après, 1 fois 2 ans après, 2 fois 4 ans après chez deux microbiologistes qui continuent à manipuler les virus exanthématiques et dont l'un de ces sérums a été aimablement fourni par M. PAUL DURAND.

Les anticorps consécutifs à une infection bénigne typhique murine et à une maladie inapparente. — Chez un sujet ayant fait il y a 5 mois une infection très bénigne (6 jours à 37°8, 38°), nous avons eu un test positif. De plus une aide de laboratoire qui n'a jamais fait de typhus, mais qui est en contact permanent depuis 1933 avec les virus typhiques, présente aussi un test positif.

TABLEAU

Epreuve de séro-protection cutanée

Lapin D 63		Sérum G. Typhus murin												
		Durée du test												
Quantité de virus employé	Sérums	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1/800 vaginale	Sérum ancien typhique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sérum normal	0	0	0	±	±	+	*f.*	*f.*	*f.*	*gl.*	*gl.*	0	0
1/400 vaginale	Sérum ancien typhique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sérum normal	0	0	?	++	++	+	±	*f.*	*f.*	*gl.*	*gl.*	*gl.*	0
1/200 vaginale	Sérum ancien typhique	0	0	0	0	±	±	0	0	0	0	0	0	0
	Sérum normal	0	0	*e.*	++	++	+	*f.*	*f.*	*gl.*	*gl.*	*gl.*	*gl.*	0

LÉGENDE :

+ = réaction nodulaire ; *e* = érythème ; *f* = réaction furfuracée ; *gl* = zone glabre.

On constate la neutralisation totale par le sérum d'ancien typhique du virus contenu dans le 400[e] et le 800[e] de vaginale. La neutralisation n'est que partielle avec le 200[e].

Chez le cobaye, inoculé par voie péritonéale et faisant une maladie inapparente, nous n'avons pu déceler d'anticorps, mais nous en avons mis en évidence dans le sérum d'animaux inoculés dans le derme ou réinoculés sans aucune réaction thermique appréciable.

Les anticorps des vaccinés. — Nous rapporterons prochainement ce que nous avons constaté après la vaccination par la méthode de Weigl ou par la méthode de Nicolle et Laigret.

Les anticorps du virus boutonneux. — Nous avons aussi étudié les anticorps d'autres infections exanthématiques comme nous l'annoncions dans notre note préliminaire. Les résultats seront publiés en collaboration avec P. Durand.

Nous tenons à remercier vivement ici MM. Et. Burnet, P. Durand et J. Laigret qui ont eu l'amabilité de prélever en Tunisie et de nous envoyer la plupart des sérums dont nous nous sommes servis. Ce travail n'a pu être fait que grâce à eux.

Institut Pasteur de Paris, service des vaccins, Dr Salimbeni,
Institut Pasteur de Tunis.

Bibliographie

(1) P. Giroud et S. Tannenbaum. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXXV, 1937, p. 698; *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, t. XXVI, 1937, pp. 671-675.
(2) P. Giroud. — *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, t. XXIV, 1935, p. 475.
(3) M. Ruiz Castaneda. — *Journ. of Immunology*, t. XXXI, 1936, pp. 227-285.
(4) P. Giroud. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXXVII, 1938, p. 397.
(5) D. Combiesco. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CVIII, 1931, p. 1281.
(6) Caminopetros et B. Contos. — *C. R. Ac. Sc.*, t. CXCVI, 1933, p. 967.
(7) P. Giroud et H. Plotz. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXXI, 1936, p. 312.
(8) M. Baltazard. — *Bull. Soc. de Path. Exot.*, t. XXIX, 1936, p. 403.
(9) P. Giroud. — *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, t. XXV, 1936, pp. 419-423.
(10) R. Ruppin. — *Zeitschr. f. Hyg.*, t. CXVI, 1934, p. 281 ; R. Dœrr et Seidenberg. — *Zeitschr. f. Hyg.*, t. CXIX, 1936, p. 1.
(11) Certains de nos sérums d'essais ont été conservés de plusieurs semaines à quelques mois à la glacière à + 6° ; pour quelques-uns cette conservation a été de 3 années.

Discussions.

M. S. Nicolau. — J'ai écouté avec beaucoup d'intérêt la communication de M. Giroud qui apporte des données importantes sur le problème des anticorps qui caractérisent l'immunité due au typhus

exanthématique. Je voudrais lui poser une question : a-t-il remarqué des réactions non spécifiques dans ses expériences de « séroprotection » ? En d'autres termes, a-t-il rencontré des sérums provenant d'individus humains ou d'animaux immunisés contre des infections différentes du typhus, ou même des sérums « normaux » qui neutralisent *in vitro* le virus exanthématique ? Cette question de l'*immunité non spécifique* (terme défectueux, à mon avis) a été soulevée par de nombreuses expériences publiées dans le domaine des infections à ultravirus. Ainsi, Gildemeister et Herzberg, Zurukzoglu, Freund, Hruszeck, Freund et Heymann, relatent des expériences d' « immunité croisée » entre le virus herpétique et le virus vaccinal et mettent en évidence un état de résistance non spécifique, avec présence d'anticorps neutralisant l'un de ces virus, dans le sérum d'animaux immunisés contre l'autre. Des auteurs anglais, Sabin, Sabin et Wright, Weston-Hurst, trouvent que les cobayes ou les singes immunisés contre l'herpès (virus « B » de Sabin) acquièrent une certaine résistance contre la maladie d'Aujeszky ; la réciproque ne serait pas vraie. On connaît également les expériences de Weyer, qui cherche chez les enfants des anticorps neutralisant *in vitro* le virus herpétique ; il rassemble 27 cas d'enfants dépourvus de ces anticorps et qui se montrent, par la suite, sensibles à la poliomyélite qu'ils contractent au cours d'une épidémie. Pour Weyer, la présence d'anticorps herpétiques opposerait une certaine barrière à la contamination par le germe de la maladie de Heine-Medin. Cette hypothèse serait corroborée par le fait que le sérum des singes rendus réfractaires à la poliomyélite contient, en plus d'anticorps homologues, des anticorps hétérologues, des *panimmune bodies*.

Des auteurs russes (Vichelesky, Naskow, Soukow et Moutovine; Naskoff) ont décelé des anticorps neutralisant le virus rabique, dans le sérum d'animaux immunisés contre l'encéphalo-myélite équine aiguë.

On a trouvé des anticorps pouvant neutraliser le virus amaril *in vitro*, dans le sérum d'hommes ou d'animaux provenant de régions exemptes de fièvre jaune et dont on a pu écarter catégoriquement toute possibilité d'infection préalable à virus jauneux (Sawyer, Bauer et Whitman; Findlay, Stefanopoulo, Davey et Mahaffy, Mac Callum et Findlay). De même, le sérum de certains animaux « normaux » (singes, cobayes) peut neutraliser *in vitro* le virus herpétique « B » de Sabin, ou même le virus herpéto-encéphalitique de Levaditi (Olitzky et Long). Je pense que, chez l'homme et chez l'animal « normal », l'apparition d'anticorps non spécifiques a lieu à la suite d'une infection apparente ou même inapparente à germes non déterminés.

On sait également que la réaction de fixation du complément est impropre pour l'étude de l'immunité dans les maladies à ultravirus, puisque les résultats sont souvent faussés par la présence concomitante d'anticorps hétérologues qui attestent une résistance non spécifique, née en même temps que l'immunité homologue.

Voici, en outre, quelques cas intéressants de résistance non spécifiques déclenchée par des facteurs étrangers au virus du typhus exanthématique :

Ch. NICOLLE injecte dans le péritoine des cobayes un extrait de bacilles *coli;* les animaux ainsi traités résistent ultérieurement à l'inoculation d'épreuve du typhus exanthématique. Le même auteur relate aussi le fait que certaines infections bactériennes naturelles confèrent au cobaye une résistance contre le typhus historique ; le cas ne serait pas rare après une infection par le coccobacille de la pseudo-tuberculose des rongeurs ou par le bacille de la paratyphoïde B. Des recherches faites par LEBAILLY à Caen, sur le conseil de NICOLLE, de vaccination « indirecte » contre le typhus, ont donné des résultats nettement favorables.

Il est ainsi évident que, sous l'influence de certaines infections bien déterminées ou même à la suite d'infections occultes, inapparentes, l'organisme animal peut élaborer des anticorps non spécifiques qui sont capables de neutraliser *in vitro* des germes contre lesquels il n'a pas subi une immunisation homologue ; de même, des intoxications ou des infections peuvent déterminer un certain état de résistance non-spécifique à l'égard de l'infection typhique exanthématique.

Je demanderais à M. GIROUD s'il n'a pas remarqué, au cours de ses expériences, des neutralisations non spécifiques entrant dans le cadre des faits que je viens de mentionner.

M. P. GIROUD. — J'avais déjà songé, au cours de mes expériences, à la très intéressante suggestion de M. NICOLAU ; je dois avouer que, jusqu'à présent, je n'ai pas encore rencontré de sérum témoin pouvant neutraliser le virus typhique. J'ai utilisé cependant des sérums provenant d'individus ayant reçu différents antigènes ou ayant subi diverses infections, ainsi que je l'ai déjà noté au cours de mon exposé.

M. A. GAUDUCHEAU. — La nouvelle réaction que vient de découvrir M. GIROUD constitue un progrès sérieux de nos connaissances dans le domaine de l'immunité contre le typhus exanthématique. Je voudrais demander à notre collègue de rechercher ce que devient cette immunité lorsqu'on ajoute à l'antigène spécifique tué une bactérie inoffensive, par exemple une culture d'une souche non

virulente de colibacille. On se souvient peut-être que j'ai déjà entretenu la Société de cette question des microbes auxiliaires de l'immunité (1). Partant d'une observation sur la phagocytose amibienne, j'avais constaté notamment, il y a vingt-deux ans, en Indochine, que l'injection simultanée d'un bacille typhique et d'un vibrion du choléra tués, chez le lapin, rend cet animal un peu moins sensible à l'injection ultérieure du bacille d'Eberth vivant que ne le sont des témoins préparés par le bacille typhique stérilisé seul (2). Plus récemment, j'ai vu que l'addition du colibacille vivant au bacille tuberculeux tué renforce légèrement l'immunité contre ce dernier microbe (3). C'est pourquoi je me permets de suggérer à M. Giroud, qui dispose de la compétence et des moyens de travail nécessaires, de bien vouloir tenter une sorte de synthèse de l'acte vaccinal dont il s'occupe, en ajoutant aux effets du virus typhique tué ceux d'un germe auxiliaire.

M. S. Nicolau. — La question soulevée par M. Gauducheau est différente de celle que j'ai envisagée il y a un instant ; en effet, dans les expériences diverses que j'ai relatées, il s'agit d'un phénomène, de résistance générale de l'organisme augmentée par des processus infectieux préexistants et se traduisant par la présence d'anticorps hétérologues qui neutralisent certains virus *in vitro*. Ce phénomène, qui prend naissance à côté de l'immunité et en même temps qu'elle, pourrait être nommé *para-immunité*. *Il est constitué par « l'augmentation de la résistance de base »* [qui peut être déterminée d'ailleurs, comme M. Ramon l'a montré d'une façon parfaite, par des « facteurs adjuvants » (tapioca, lanoline, alun, $CaCl^2$)], à laquelle s'ajoutent, *la réaction de régénérescence des tissus ayant été aux prises avec le virus immunisant et les anticorps hétérologues* par rapport au germe immunisant ; le tout produit la résistance non spécifique, « secondaire », la *para-immunité*, si l'on qualifie de « primaire » celle homologue, spécifique au germe qui détermine l'immunité.

Ainsi que Pasteur l'avait déjà constaté, cette para-immunité acquise à l'occasion d'une vaccination aboutissant à l'immunisation (spécifique) ne peut pas dépasser un certain taux, malgré l'intensification de la vaccination immunisante.

A mon avis, *il faut considérer l'immunité comme un phénomène*

(1) A propos de la phagocytose amibienne (2e note). *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XXIX, 10, p. 1069, séance du 9 décembre 1936.

(2) Doubles vaccinations. *Bulletin de la Soc. méd. chir. de l'Indochine*, VII, 8, p. 306, séance du 10 septembre 1916.

(3) Recherches sur une amibe suivies de quelques observations sur la phagocytose et l'immunité, Vigot frères, éditeurs, 1937.

strictement spécifique; dès que l'on sort de la spécificité, on quitte son domaine. Aussi, il ne faut pas confondre ni l'*immunité* (qui est strictement spécifique) avec la *para-immunité* (qui est non spécifique), ni cette dernière avec la *résistance locale* produite par un processus irritatif ou infectieux et qui peut modifier *in loco* l'allure d'un processus pathologique engendré *au même endroit* par un virus inoculé ultérieurement.

Le phénomène mentionné par M. Gauducheau entrerait dans le cadre de la *phylacégersie* de Gratia et Doyle, qui explique l'augmentation partielle de la résistance non spécifique des animaux à l'aide de différents agents [protection anticholérique des cobayes par des agents non spécifiques (Golovanof); « vaccination antimicrobienne non spécifique » de Kepinow], par la polynucléose intense déterminée par ces agents mêmes. D'ailleurs, des expériences semblables ont été réalisées il y a longtemps, par Metchnikoff. Tous ces derniers phénomènes doivent être sortis du cadre de l'immunité et même de celui de la para-immunité, puisqu'ils relèvent seulement d'une polynucléose intense, comme Balteano et Tudohan l'ont bien montré.

M. A. Gauducheau. — L'important est de faire maintenant des expériences pour savoir s'il est possible d'améliorer les résultats de la vaccination et de la vaccinothérapie des maladies infectieuses par le procédé dont nous venons de parler, c'est-à-dire en additionnant les effets des antigènes spécifiques et ceux des auxiliaires.

NOTE PRÉLIMINAIRE SUR LE TYPHUS EXANTHÉMATIQUE A CHANGHAI (CONCESSION FRANÇAISE)

Par J. RAYNAL

Dès le début de notre séjour à Changhaï, en décembre 1935, nous avons été surpris de constater que le typhus exanthématique et les fièvres exanthématiques n'étaient jamais mentionnés, en particulier dans les milieux hospitaliers de la Concession Française. La présence, pourtant, de fièvre récurrente sous forme épidémique dès la fin de l'hiver nous incitait à penser au typhus exanthématique qui, si fréquemment, l'accompagne.

Le 30 avril 1936, il nous était donné, chez un malade européen ayant présenté une courbe de température en plateau et un exanthème typique, de confirmer le diagnostic de typhus par le sérodiagnostic de Weil et Felix; deux souches de *Proteus* X_{19}, sur les

cinq apportées dans nos bagages, agglutinaient en présence du sérum du malade à un taux dépassant le 1 0/00.

A partir de cette époque, les demandes de séro-diagnostic de Weil-Felix permirent d'identifier ou de confirmer au laboratoire d'autres cas, à la vérité peu nombreux. L'agglutination était pratiquée avec quatre ou cinq souches de *Proteus* X_{19}, dont une souche anindologène (Kingsbury) ; nous devons dire que jamais cette dernière n'a donné d'agglutination positive, le taux valable exigé étant au minimum de 1 pour 200.

Le tableau que nous donnons ci-après comporte une série de treize résultats positifs sur 33 demandes échelonnées en deux ans. Ces cas ne représentent évidemment pas le nombre total des malades qui, non contrôlés, ont pu faire une fièvre exanthématique sur la Concession Française. Ils témoignent néanmoins, pour autant qu'on puisse l'affirmer, d'une absence complète d'allure épidémique de cette affection et d'une situation des cas en hiver et au printemps (de décembre à juin). Chez les malades qui ont fait l'objet d'un séro-diagnostic positif, l'exanthème faisait quelquefois défaut et la courbe thermique n'était pas toujours typique.

Résultats des séro-diagnostics de Weil-Felix (1).

Dates	Demandés	Négatifs	Positifs	Observations
Avril 1936	2	»	2	1 au 1/800. 1 au 1/1200.
Mai 1936	4	1	3	1 au 1/200. 2 au 1/400.
Juin 1936	4	3	1	au 1/400.
Juillet 1936	2	2	»	
Octobre 1936	1	1	»	
Novembre 1936	1	1	»	
Décembre 1936	2	»	2	1 au 1/200. 1 au 1/400.
Janvier 1937	3	2	1	au 1/200.
Mars 1937	1	»	1	au 1/400.
Mai 1937	4	4	»	
Juin 1937	3	1	2	2 au 1/400.
Septembre 1937	1	1	»	
Octobre 1937	1	1	»	
Novembre 1937	1	1	»	
Décembre 1937	1	1	»	
Janvier 1938	2	1	1	au 1/400.
Totaux	33	20	13	

Pour des cas aussi sporadiques, noyés dans la masse des autres malades, nous n'avons pas eu l'occasion de pouvoir isoler un virus

(1) Dans la presque totalité des cas, l'agglutination n'a pas été poussée au delà de 1 pour 400.

typhique. Une seule fois nous avions jugé les conditions favorables et l'inoculation à deux cobayes mâles du sang du malade a été pratiquée : le résultat en a été négatif ; même, le passage sur un autre cobaye n'a pas mis en évidence de typhus expérimental *inapparent* chez les premiers animaux inoculés.

Chez une chinoise, le diagnostic de typhus exanthématique a été soupçonné par une hémoculture demandée pour recherche de fièvre typhoïde : nous avons en effet isolé dans le sang de cette malade un *Proteus* n'envahissant pas la gélose et identifiable à un *Proteus* X_{19} ; en présence de son sérum, prélevé vers le dixième jour de la maladie, quatre souches de *Proteus* X_{19} ont agglutiné jusqu'au 1/400e (l'agglutination n'a pas été poussée au delà).

Il est difficile, en l'absence de toute étude précise du virus, d'assigner sa véritable place au typhus de Changhaï dans la nomenclature des fièvres exanthématiques. Bien que nous ne puissions juger que sur un nombre restreint de cas, il semble qu'il soit une affection de la saison froide : les cas apparaissent en décembre, janvier, précédant la poussée annuelle de fièvre récurrente et ils s'arrêtent en mai, juin. Ces données, ainsi que l'allure classique des symptômes chez certains malades, font penser à un typhus exanthématique transmis par les poux ; mais jusqu'ici, aucune épidémie véritable de typhus n'a été enregistrée sur la Concession Française de Changhaï.

Conclusions et résumé

Le typhus exanthématique existe à Changhaï et semble se manifester sous forme de cas sporadiques pendant les mois froids de l'année ; débutant en décembre, ces cas précèdent puis se manifestent en même temps que l'épidémie annuelle de typhus récurrent du printemps.

Des recherches sont nécessaires pour préciser la véritable nature du virus et pour dénombrer peut-être localement plusieurs fièvres exanthématiques. Certaines données épidémiologiques permettent cependant de le présumer déjà comme typhus exanthématique vrai transmis par les poux.

Institut Pasteur de Changhaï.

SUR L'EMPLOI DES PULPES ORGANIQUES AVIRULENTES DANS LA PRÉPARATION DES BŒUFS FOURNISSEURS DE SÉRUM CONTRE LA PESTE BOVINE

Par H. JACOTOT

Les bœufs entretenus pour la préparation du sérum antipestique sont habituellement préparés par des injections massives de sang virulent complétées avantageusement par des injections d'émulsion splénique également virulente.

A Bamako, CURASSON utilise au surplus, comme matériel de chargement, les émulsions organiques formolées non employées en tant que vaccin ; c'est dire qu'il leur attribue la faculté de stimuler la formation des substances protectrices auxquelles le sérum antipestique doit son activité (1).

ROBBLES au contraire, aux Philippines, résume dans les termes suivants les recherches qu'il a effectuées sur cette question : « un virus-vaccin antipestique complètement inactivé est incapable de produire un sérum d'un pouvoir protecteur susceptible d'être démontré » (2).

Nous exposerons ici les recherches de même ordre que nous avons effectuées au cours de ces dernières années.

Dans toutes les expériences qui seront mentionnées on a fait usage d'émulsions vaccinales de pouvoir immunigène élevé et précis, émulsions spléniques ou ganglionnaires traitées par le formol ou par le toluène. Le vaccin était injecté en une fois ou, le plus souvent, en deux ou trois fois à intervalles de deux à quinze jours ; on injectait en de multiples points pour permettre une résorption rapide.

Dans la plupart de ces expériences, avant la première injection de vaccin, chaque sujet a été saigné ; on l'a saigné à nouveau deux ou trois fois de suite, à quelques jours d'intervalle, après l'avoir soumis aux injections de vaccin, la première saignée étant faite dix ou quinze jours après la dernière injection de vaccin.

Le sérum recueilli avant le chargement vaccinal et le sérum recueilli après le chargement ont été éprouvés comparativement par séro-infection ; la séro-infection, pratiquée sur des veaux, comportait une injection de sérum à dose plus ou moins élevée et une injection de 2 cm^3 de sang virulent.

Quatorze expériences ont été faites : huit fois le sérum d'animal

(1) *Traité de Pathologie Exotique vétérinaire*, t. I, p. 174.
(2) *The Philippine Journal of Science*, août 1936, p. 361.

vacciné ou hypervacciné s'est montré dépourvu de toute activité spécifique, quatre fois le sérum a présenté un faible degré d'activité et deux fois il s'est révélé d'un pouvoir protecteur élevé. Les sérums témoins recueillis avant vaccination ont toujours été sans action.

Nous avons résumé, dans les deux tableaux ci-dessous, les expériences dont les résultats ont été négatifs ou partiellement positifs seulement.

Essais négatifs.

	Quantité de vaccin employée aux chargements et exprimée en doses liminaires	Quantité de sérum injectée sans résultat
	—	—
2 bœufs. . . .	1	270 cm³
3 bœufs. . . .	1	250 cm³
Jeune vache . .	19	55 cm³
Jeune vache . .	20	55 cm³
Bœuf	15	100 cm³
Taurillon . . .	25	150 cm³
Taurillon . . .	25	150 cm³
Taurillon . . .	55	125 cm³

Essais partiellement positifs.

	Quantité de vaccin employée aux chargements et exprimée en doses liminaires	Quantité de sérum injectée avec résultat partiel
	—	—
2 veaux. . . .	3	500 cm³
2 veaux. . . .	30	60 cm³
Taurillon . . .	40	80 cm³
Taurillon . . .	40	120 cm³

Voici maintenant, avec quelques détails, l'exposé des deux expériences qui ont permis l'obtention d'un sérum d'activité franche et élevée.

1re expérience. — Deux veaux, 1.134 et 1.135, reçoivent successivement, à des intervalles de quinze jours, une première fois 25 doses, une deuxième fois 25 doses, une troisième fois 50 doses, soit au total 100 doses liminaires d'un vaccin au toluène hautement actif (la dose liminaire de ce vaccin était de 2 cm³).

Quinze jours après le dernier chargement on les saigne ; une partie du sang recueilli est additionnée de citrate de soude, le reste est employé à la préparation de sérum par coagulation.

Le sang citraté du veau 1.134 est employé, à la dose de 200 cm³, à séro-infecter deux veaux ; l'un reste indemne, l'autre présente pour toute réaction de légères ondulations de la courbe thermique.

Le sang citraté du veau 1.135 est employé, à la même dose de 200 cm^3, à séro-infecter deux veaux ; ils restent indemnes l'un et l'autre.

Quelques jours après, le sérum du veau 1.134 est employé à de semblables épreuves :

Deux veaux reçoivent, en même temps que 2 cm^3 de sang virulent, l'un 60 cm^3, l'autre 120 cm^3 de ce sérum ; ils ne présentent aucun trouble ni l'un ni l'autre.

Même protocole pour l'essai du sérum 1.135 ; le veau qui en a reçu 60 cm^3 réagit par de l'hyperthermie, l'autre (120 cm^3) reste indemne.

En deuxième lieu, pour mieux juger de la valeur de ces deux sérums on emploie chacun d'eux à séro-infecter trois veaux ; les résultats de cette expérience ont été condensés dans le tableau suivant :

Quantité de sérum	Sérum 1.134	Sérum 1.135
20 cm^3	Réaction thermique assez forte	Réaction thermique modérée. Diarrhée pendant 5 jours.
35 cm^3	Rien	Réaction thermique d'intensité moyenne.
55 cm^3	Rien	Réaction thermique forte, catarrhe.

Enfin après les avoir conservés quatre mois à la température du milieu (28°-30°) on mélange ces deux sérums et on les éprouve à nouveau par séro-infection ; un veau reçoit 60 cm^3 du mélange, il présente une faible réaction thermique ; un autre veau en reçoit 120 cm^3, il reste indemne.

Ainsi deux veaux qui avaient reçu des doses massives de vaccin ont donné des sérums doués d'un pouvoir protecteur certain ; l'un de ces sérums s'est montré entièrement actif, pour le veau de 150 kg. à une dose voisine de 35 cm^3, l'autre produisait les mêmes effets à une dose qu'on peut fixer approximativement à 70 cm^3.

Conservés à la température de 28-30°, ces sérums possédaient encore leur pouvoir protecteur après quatre mois, ils étaient donc doués d'une certaine stabilité.

Les veaux qui les avaient fournis ont été inoculés de peste dans la suite, le 1135, six mois après la vaccination massive : il a résisté sans troubles, — le 1134, un an après la vaccination massive : il a présenté de la fièvre et de la diarrhée.

2e *expérience.* — Un jeune taureau reçoit deux fois de suite, à quinze jours d'intervalle, 10 doses liminaires, soit au total 20 doses liminaires d'une émulsion splénique au toluène.

On le saigne dix, quinze et vingt jours après la deuxième vaccination massive ; les sérums de ces trois saignées seront employés en mélange.

Un mois après la récolte du sérum on fait un premier essai de séro-infection ; trois veaux reçoivent, en même temps que 2 cm^3 de sang virulent, 50 cm^3 de sérum et trois autres veaux, 75 cm^3.

Nos des veaux	Quantité de sérum injectée	Suites de la séro-infection
4.321	50 cm³	Réaction thermique forte, irrégulière.
4.319	*id.*	Réaction thermique brève.
4.320	*id.*	Réaction thermique très modérée.
4.323	75 cm³	Réaction thermique modérée.
4 324	*id.*	Indications thermiques.
4.322	*id.*	Légers signes d'entérite.

Le sérum a été conservé à la température du milieu (30°). Quatre mois après sa récolte on fait un nouvel essai ; six veaux reçoivent chacun 60 cm³ de sérum.

Nos des veaux	Quantité de sérum injectée	Suites de la séro-infection
4.477	60 cm³	Réaction thermique brève.
4.475	*id.*	Réaction thermique modérée.
4.474	*id.*	Réaction thermique très modérée.
4.472	*id.*	Une simple indication thermique.
4.476	*id.*	*id.*
4.473	*id.*	Rien

Enfin voici, par comparaison, les résultats de la séro-infection pratiquée au moyen du sérum fourni par le même sujet, avant qu'on lui eût fait subir les injections massives de vaccin.

Nos des veaux	Quantité de sérum injectée	Suites de la séro-infection
4.316	75 cm³	Peste bovine mortelle en 15 jours.
4.317	*id.*	Peste bovine mortelle en 8 jours.
4.318	*id.*	Réaction thermique en deux accès, avec catarrhe et diarrhée pendant 6 jours.

Il est bien évident que, du fait des injections massives de vaccin, le sérum du sujet a acquis un pouvoir protecteur marqué, sinon très élevé, et stable.

Conclusions

On peut, en injectant du vaccin antipestique à des bovidés neufs — vaccin constitué par une émulsion avirulente de pulpes organiques — obtenir d'eux un sérum doué d'un pouvoir protecteur plus ou moins marqué ; mais un tel résultat n'est pas toujours atteint tant s'en faut ; pour que le sérum possède quelque activité, il apparaît nécessaire — et ce n'est pas toujours suffisant — d'injecter de grandes quantités de vaccin et d'un vaccin ayant un pouvoir immunigène précis.

Quoi qu'il en soit, l'antigène pestique auquel les émulsions tissulaires doivent leur activité est capable d'engendrer des anticorps spécifiques décelables dans le sérum des bovidés que jamais le

virus lui-même n'avait touchés, mais ces anticorps n'apparaissent en quantité appréciable que chez certains des individus qui ont reçu de grandes quantités d'antigène.

Si l'on considère qu'il suffit d'une seule dose liminaire d'un bon vaccin pour mettre l'animal à même de subir, sans manifester le moindre trouble, l'inoculation virulente mortelle pour les témoins, on a des raisons de penser que la résistance des animaux vaccinés par injection d'extraits organiques avirulents est essentiellement d'ordre cellulaire : cette résistance ne semble pas pouvoir se mesurer à la teneur du sang en substance protectrice ; elle s'apparente par là à l'immunité qu'engendre, dans l'organisme neuf, le virus pestique lui-même.

Institut Pasteur de Nhatrang (Indochine).

EXPÉRIENCES AVEC LES VIRUS DU TYPHUS EXANTHÉMATIQUE MURIN ET DE LA FIÈVRE BOUTONNEUSE

Par H. VIOLLE (1)

I. — *Contamination de porcelet par le virus de la fièvre boutonneuse.*

Nous avons montré précédemment (2) que le virus du typhus murin pouvait, par ingestion, contaminer le porcelet.

Nous avons répété la même expérience en employant non pas du virus murin, mais du virus de la fièvre boutonneuse et nous avons également obtenu, par cette méthode, l'infection de l'animal. Voici le schéma de l'expérience :

Un cerveau prélevé chez un rat contaminé par le virus de la fièvre boutonneuse est broyé et mélangé à la nourriture du porc, qui l'ingère aisément, sans qu'on ait fait subir à l'animal aucun artifice de préparation. Le 17e jour après l'ingestion de l'organe virulent, l'animal présentait une éruption très légère formée de petites macules de coloration fleur de pêcher, ayant une certaine analogie avec une éruption roséolique, et qui n'a persisté que quelques jours.

Le sang prélevé au moment de l'éruption, par ponction cardiaque, et inoculé dans le péritoine de rats et de cobayes, a donné de la fièvre aux premiers, de la fièvre et de l'orchite chez les seconds, avec présence de *Rickettsia* dans les frottis de la séreuse péritonéale.

(1) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène Coloniales de Marseille, le 7 avril 1938.

(2) H. VIOLLE. *Académie de Médecine*, 28 décembre 1937.

Le sang prélevé une seconde fois, 30 jours après l'ingestion, ne se montra plus virulent pour les rats et les cobayes. L'animal pendant toute cette période ne cessa d'augmenter de poids et ne sembla présenter aucune réaction à cette infection.

L'épreuve des agglutinines n'a pas été démonstrative. Le sérum mis au contact d'une émulsion de *Proteus* X_{19} a été négative et positive à 1/100 avec le *Proteus* OK, avant, pendant et après l'infection.

Les sérums de porcs normaux que nous avons eu l'occasion d'examiner agglutinaient d'ailleurs à ce chiffre élevé avec le *Proteus* OK.

II. — *Contamination de rats par ingestion de sang virulent (virus de typhus murin).*

On sait que le sang des malades atteints de Typhus murin est virulent. L'inoculation par voie péritonéale de ce sang aux animaux permet de faire le diagnostic, à condition que le sang soit en quantité assez forte et prélevé au moment de la période fébrile. Giroud a montré que le sérum avait des propriétés de plus en plus empêchantes au fur et à mesure que l'on s'éloignait du début de la maladie, alors que le nombre des éléments virulents commençait par contre à décroître. Il y a donc, semble-t-il, toujours intérêt à faire coaguler le sang et à en éliminer le sérum, qui servirait par ailleurs pour des sérodiagnostics. La trituration directe de ce caillot peut être assez difficile à effectuer. C'est pourquoi nous avons pensé qu'il pouvait être intéressant de transmettre la maladie aux rats en leur faisant absorber, broyé avec leur nourriture, ce caillot virulent, les rats étant très sensibles, comme divers auteurs l'ont montré, à l'infection par voie digestive.

Voici une de ces expériences :

Nous avons partagé le sang coagulé, après extraction du sérum, en deux portions. L'une de 10 cm^3 servit à faire deux injections dans le péritoine de deux rats (accès de fièvre 38°8 le 10e jour pour l'un et le 11e jour pour l'autre). L'autre portion de 5 cm^3 environ, après addition d'eau physiologique et de croûtes de pain, fut ingérée par un rat mis à jeun depuis la veille. L'animal réagit avec accès de fièvre typique après incubation de 10 jours.

Nous croyons que cette méthode simple est à retenir, soit qu'on utilise, suivant le cas, le sang total (au début de la maladie) ou le sang dépourvu de sérum (à la fin de la période fébrile).

III. — *Accroissement de virulence (virus du typhus murin et de la fièvre boutonneuse) par passages chez les rats.*

Les passages successifs, par voie péritonéale, chez le rat, de cerveaux infectés (cerveau, péritoine, etc., etc.) soit de typhus murin, soit de virus de fièvre boutonneuse, augmentent le pouvoir patho-

gène de ces virus : la quantité inoculée, pour des résultats analogues, devient de plus en plus faible ; cette virulence se traduit surtout par un pouvoir électif sur les centres nerveux. L'incubation est très réduite, elle passe de 7 jours à 3 jours ; la fièvre est très élevée, elle est régulièrement suivie d'hypothermie mortelle. On constate, fait intéressant, d'une façon constante, chez les animaux, de la paralysie du train postérieur.

De temps à autre, nous avons fait, avec ce virus exalté, des inoculations sur cobayes, afin de vérifier si malgré ces passages continus chez le rat, l'orchite ne disparaissait pas chez le cobaye. Les résultats ont été positifs : le virus exalté au point de vue de ses propriétés neurotropes chez le rat, conserve cependant ses caractères viscérotropes chez le cobaye.

Laboratoire d'Hygiène
de la Faculté de Médecine de Marseille.

FIÈVRE BOUTONNEUSE HIVERNALE

Par D. et J. OLMER (1)

La fièvre boutonneuse est essentiellement un typhus d'été et on ne l'observe guère, en Provence, avant la fin du mois d'avril et après la fin du mois d'octobre, ou rarement le début de novembre.

C'est au début de février, en plein hiver, que s'est produit le cas que nous rapportons aujourd'hui.

Il s'agit d'un homme de 64 ans obèse (96 kg.), emphysémateux. Le 4 février 1938, à Istres où il faisait un court séjour dans une pension de famille, il a été assez brusquement atteint d'une maladie fébrile se traduisant par de la courbature, des douleurs musculaires et une température qui s'est rapidement élevée à 40°.

Le 8 février, on a constaté une éruption cutanée et on a attribué cette éruption à des troubles intestinaux. Comme il y avait des râles nombreux de bronchite, on a porté le diagnostic de grippe.

L'état s'aggravant, le malade est transporté à Marseille dans une clinique où nous l'examinons le 12 février. Il a une température élevée à 40°2, de la prostration, une langue sèche, des signes de bronchite diffuse de type emphysémateux sans foyer congestif. Le pouls n'est pas rapide (80) ; les bruits du cœur sont bien frappés, tension artérielle 17-10 (méthode auscultatoire). Les signes broncho-pulmonaires n'expliquent pas l'atteinte de l'état général.

Dès le premier examen, l'éruption signe le diagnostic : il s'agit d'élé-

(1) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène Coloniales de Marseille, le 7 avril 1938.

ments isolés, souvent un peu surélevés, de coloration rosée; ces éléments siègent sur tout le tégument cutané : ils sont très apparents et nombreux à la face, sur le crâne, à la paume des mains, à la plante des pieds et, fait essentiel qui complète ces caractères, on voit, à la face, à un travers de doigt en avant de l'orifice externe du canal auditif droit, une escarre noirâtre mesurant 2 cm. environ de diamètre.

Le diagnostic de fièvre boutonneuse n'est pas discutable. Les suites ont été normales : nous avons assisté le 18 février à la chute de l'escarre; la défervescence s'est faite en lysis rapide, du 10e au 12e jour, avec sueurs abondantes et forte diurèse. L'éruption ne s'est effacée que lentement.

La réaction de Weil-Félix a été recherchée par M. Ranque et par le professeur Violle avec diverses souches de *Proteus*, sur du sang prélevé au 10e jour : elle a été négative.

Ce qui fait l'intérêt de ce cas, c'est le moment de son apparition. Il peut être rapproché de l'observation de cet enfant dont l'histoire m'avait été communiquée par le Docteur Turcan, de Fréjus, et qui fit également en plein hiver une fièvre boutonneuse typique : il vivait dans un atelier de repassage surchauffé et on constata la présence de tiques sur les murs de cet atelier.

Notre malade d'Istres logeait aussi dans une chambre où le chauffage central maintenait une température élevée, au point que la chaleur lui était parfois insupportable.

Expérimentalement M. Joyeux a constaté que les tiques conservées à l'étuve gardent leur vitalité pendant l'hiver et sont alors susceptibles de piquer l'homme. MM. Joyeux et Jean Pieri ont montré que le virus boutonneux se conservait chez la tique pendant l'hibernation.

Il est donc possible d'observer exceptionnellement la fièvre boutonneuse pendant la période hivernale, lorsque se trouvent réunies des conditions exceptionnelles de température, dans une chambre surchauffée. Cette constatation rare ne fait que confirmer la loi qui règle l'épidémiologie de cette maladie, la fièvre boutonneuse étant étroitement liée à la tique du chien, *Rhipicephalus sanguineus*, seul agent actuellement connu de sa transmission à l'homme.

PROTOCOLE D'UNE OBSERVATION SUR LE TRACHOME AYANT LA VALEUR D'UNE EXPÉRIENCE CLINIQUE

Par Mme Em. DELANOË

Le 12 octobre 1935, le produit de grattage des follicules trachomateux en évolution suraiguë chez la malade Zehia bent Mohamed des Ouled Fredj, fut inoculé à son mari, indemne de toute trace de

trachome. L'inoculation fut faite dans la cavité conjonctivale du côté droit privé d'œil à la suite d'un accident en bas âge.

Cette inoculation fut suivie d'un résultat positif bruyant, d'une netteté évidente.

Cette transmission directe du trachome d'homme à homme fut l'objet d'une communication dans la *Revue du Trachome*, en date d'octobre 1935. Elle avait pour titre « Un cas d'inoculation du trachome de la femme au mari ».

Le même jour, le produit du même prélèvement fut inoculé à une jeune mauresque, âgée de 12 ans environ, hospitalisée dans mon service pour des manifestations évolutives de syphilis congénitale.

Cette jeune fille avait reçu à la région antéro-externe du bras gauche deux minimes scarifications linéaires distantes de un demi centimètre environ l'une de l'autre. Ces scarifications furent ensemencées d'une goutte de produit trachomateux total. L'opération en question, pour sa technique et pour sa signification, s'inspirait de la cutiréaction tuberculinique.

Le 10e jour et sans que la réaction locale des 5-6 premiers jours puisse faire présumer un effet positif quelconque, j'ai pu constater, au niveau des scarifications, l'existence d'une papule indurée recouverte d'une légère croûte d'un centimètre à peu près de diamètre.

Aucune réaction locale de lymphangite n'a été observée ni avant, ni au cours de la formation de l'élément nodulo-pustulaire.

Aucune réaction d'ordre général ne s'en est suivie non plus et la malade a pu normalement suivre son traitement antisyphilitique.

Dans notre cas il ne s'agissait pas de virus typhique murin, comme dans l'expérience de M. P. Giroud citée plus loin, ni d'inoculation du virus trachomateux par voie dermique, conditions essentielles d'après MM. Blanc et Balthazard pour créer une infection rickettsienne inapparente.

J'ai toujours pensé que l'infection trachomateuse appartenait au domaine des bacilles acido-résistants.

L'aspect clinique, la ténacité du traitement, la gravité des états aigus, le lymphatisme concomitant, la tuberculinisation comme forme éruptive des éléments initiaux du trachome, tout ceci rapproche cette maladie de la tuberculose, de la lèpre, de la psittacose des perroquets. Et, dès 1920, je me suis inspirée de cette conviction pour appliquer au trachome, avec un succès certain et toujours en honneur, le traitement par l'huile de Chaulmoogra. Le traitement est appliqué en frotte, frottages, badigeonnages ou instillations, selon les indications thérapeutiques diverses à faire prévaloir.

Par ailleurs, mon expérience d'inoculation positive du produit trachomateux par voie cutanée est-elle à mettre en parallèle avec

celle de M. P. GIROUD? Ce dernier auteur, en 1936, au cours de son travail sur l'immunisation contre le typhus à l'aide de culture desséchée enrobée de virus typhique murin, a pu constater que les cultures inoculées une seule fois dans la peau, y déterminent une petite réaction nodulaire.

Je dois indiquer qu'en octobre 1935, date à laquelle j'ai réalisé mon expérience, il s'agissait pour moi d'un quatrième essai d'inoculation cutanée des produits folliculaires trachomateux. Les trois premières inoculations faites dans le courant de l'année 1933-1934, sont restées infructueuses, faute de technique ou d'application peut-être.

Je signale les travaux récents de M. BALTHAZARD, qui tendent à démontrer que la peau possède, sur le virus rickettsien inoculé, un pouvoir extinctif.

J'ai eu la bonne fortune, grâce à l'amabilité de M. le Professeur POLEFF, de l'Institut d'Hygiène de Rabat, d'examiner de belles préparations de culture cellulaire des conjonctives trachomateuses. Les Rickettsies dans les cellules épithéliales ou lymphoïdes prélevées sur les muqueuses trachomateuses cultivées selon la méthode de CARREL (ainsi que les Rickettsies libres) à l'examen microscopique grossissant 1.500 fois paraissent bien différentes des Rickettsies typhiques vues avec le même grossissement.

Les conclusions de cette note seront que, jusqu'à présent, il ne me semble pas qu'on ait trouvé, dans la lignée des Rickettsies, un type propre à donner lieu à l'infection trachomateuse.

Le nodule expérimental que j'ai obtenu à l'aide d'une goutte de magma trachomateux inoculée par scarification cutanée, paraît avoir des analogies d'origine infectieuse avec la cutiréaction tuberculinique.

SUR UNE ÉPIDÉMIE DE PARATYPHOSE CONSTATÉE SUR DES CYGNES BLANCS (*CYGNUS OLOR*, GMELIN), DES PELICANS (*PELECANUS RUFESCENS*, GMELIN) ET DES CANARDS SAUVAGES (*ANAS PLATYRHYNCHOS* L.)

Par A. URBAIN

Au cours de l'année 1937, il nous a été permis d'étudier, dans un élevage particulier, une épidémie assez grave sévissant sur des cygnes blancs (*Cygnus olor*, Gmelin), des pélicans africains (*Pelecanus rufescens*, Gmelin) et des canards sauvages (*Anas platyrhynchos*, L.), vivant sur un étang. Ces oiseaux succombaient en deux

ou trois jours, après avoir présenté de la somnolence, de l'inappétence, et presque toujours de la diarrhée. A l'autopsie, on ne constatait qu'une légère congestion des organes abdominaux.

En quelques jours, les cadavres de quatre pélicans, de deux cygnes et de trois canards nous furent confiés en vue de rechercher la cause de leur mort.

La mise en culture du sang du cœur et de la moelle osseuse a donné, dans tous les cas, une culture d'un germe mesurant 3 à 4 μ de long sur 0,5 μ de large ; il se colore bien par les colorants basiques d'aniline et ne prend pas le Gram.

Il est très mobile et ne présente pas de spores. Il est aéro-anaérobie, sa température optima de développement est de 37°. Le chauffage à 70° le tue en trente minutes. Il donne une réaction alcaline en quelques jours. Le *p*H, en milieu de culture, passe de 7,4 à 8,5.

En *bouillon Martin*, ce germe se développe abondamment donnant en dix, douze heures, un trouble uniforme du milieu avec des ondes moirées. Après quarante-huit heures, une légère collerette apparaît à la surface du milieu.

Sur *gélose*, les colonies sont blanchâtres, luisantes, bleuâtres par transparence. Il pousse en abondance sur *bouillon-sang* et *gélose-sang*, sans hémolyse. Il se développe maigrement sur *sérum coagulé*, en donnant de petites colonies blanchâtres, arrondies. En piqûre, sur *gélatine*, il donne une culture maigre, sans liquéfaction. Sur *pomme de terre*, il fournit une culture épaisse, brunâtre. *Sur gélose au sous-acétate de plomb*, en piqûre, le germe donne, en vingt-quatre heures, une strie brune, bien marquée, qui devient rapidement très foncée. Il y a ensuite diffusion de la teinte noire dans tout le milieu. Sur *gélose glucosée au rouge neutre*, le virage se manifeste au bout de trente-six heures ; la fluorescence est complète en quarante-huit heures ; il n'y a pas de production de gaz. Le *lait tournesolé* rosit en quarante-huit heures, puis revient lentement au bleu ; il est coagulé en trois jours. En *eau peptonée*, le germe pousse abondamment sans production d'indol. Il attaque les sucres suivants : glucose, maltose, lévulose, xylose, galactose et arabinose. Il est sans action sur le lactose, le saccharose, l'amidon et la dextrine. En *gélose Veillon*, il cultive dans toute la profondeur du milieu avec un léger dégagement de gaz.

Ce microbe est agglutiné à 1 p. 2.000 par un sérum anti-paratyphique B, préparé expérimentalement ; les sérums anti-paratyphique A et anti-typhique sont sans action sur lui.

Au point de vue pathogène, la culture de vingt-quatre heures en bouillon, de ce germe, injectée chez le lapin (1/2 cm³ dans la veine), chez le cobaye (1/2 cm³ dans le péritoine), et chez la souris

(0,2 cm^3 dans le péritoine et sous la peau), provoque une septicémie mortelle en 24-48 heures.

Un pigeon, deux canards, une poule ayant reçu deux jours de suite, à jeun, dix gouttes de culture en bouillon du germe isolé, par voie buccale, ont tous succombé en 6-8 jours, avec les signes de la maladie spontanée. A l'autopsie de ces animaux, on note une congestion des viscères abdominaux ; les frottis d'organes (foie, rate), l'ensemencement du sang du cœur mettent en évidence le bacille inoculé.

La toxine (filtrat d'une culture de 8-12 jours) s'est montrée inactive chez tous les animaux qui l'ont reçue. Les souris, cobayes, lapins, oiseaux divers (poules, pigeons, canards) ont résisté à 3 à 5 cm^3 du filtrat injecté par voie sous-cutanée ou musculaire (oiseaux).

En résumé, le germe isolé au cours de cette épidémie par ses caractères : morphologiques, culturaux, biochimiques et sérologiques, rentre dans le groupe des paratyphiques B.

Dès que la détermination bactériologique de l'agent causal de l'épidémie fut effectuée, la vaccination des oiseaux ayant eu des contacts avec les malades fut mise en œuvre. Il s'agissait de 14 cygnes blancs et de quarante canards sauvages (tous les pélicans avaient succombé à l'infection). La capture de ces oiseaux étant difficile, il fut impossible de pratiquer une vaccination par voie sous-cutanée. Seule, la vaccination par voie digestive était réalisable. A cet effet, il fut mélangé à la ration journalière des oiseaux, c'est-à-dire dans une pâtée composée de grains, de pommes de terre, de choux hachés, une émulsion épaisse de germes tués par la chaleur (1/2 heure à 70°) provenant d'une culture sur gélose en boîte de Roux, diluée dans 100 cm^3 d'eau physiologique.

Il fut utilisé ainsi le contenu de trois boîtes de Roux par jour, pendant six jours consécutifs. Au cours de cette vaccination, et jusqu'au 6e jour après, on enregistra encore quatre pertes : un cygne et trois canards. Puis, tout rentra dans l'ordre. Aucun autre cas mortel ne fut signalé ensuite sur les oiseaux.

Cette relation montre donc, une fois de plus, l'importance que joue le bacille paratyphique B dans les infections constatées chez certains oiseaux vivant en captivité. Elle confirme, en outre, la valeur que présente la vaccination par voie digestive pour juguler ces épidémies, comme nous l'avons déjà signalé lors d'une maladie comparable ayant sévi sur des oiseaux de volière (1).

Laboratoire d'Ethologie des Animaux Sauvages du Muséum National d'Histoire Naturelle.

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVIII, 1935, p. 307.

A PROPOS D'UN CAS DE FIÈVRE ONDULANTE CONSTATÉ A PARIS

Par J. MAUZÉ (1)

Nous avons eu l'occasion d'être appelé, dans le courant du mois de janvier dernier, auprès de M. L..., 35 ans, industriel à Paris.

M. L..., malade depuis octobre 1937, se plaignait d'avoir une fièvre peu élevée, mais continue, avec exacerbation vespérale à 38°2-38°5, des sueurs nocturnes, une lassitude extrême, de la diarrhée, symptomatologie pour laquelle il avait déjà consulté, sans amélioration de son état, plusieurs médecins. Aussi nous apparut-il absolument découragé. La complexité de son cas avait fait émettre les hypothèses d'ulcus du duodénum, de tuberculose pulmonaire, de tuberculose rénale et, ces derniers temps, de dysenterie amibienne pour laquelle notre malade recevait une série d'émétine. M. L... avait été à Tanger pendant 4 jours, en avril 1937; un examen de selles effectué en décembre 1937 avait révélé la présence d'amibes qui furent considérées comme dysentériques.

L'émétine n'apporta aucune amélioration.

Le malade était amaigri, 5 à 6 kg. perdus en 3 mois. L'examen clinique que nous pratiquâmes alors était à peu près négatif. Tout au plus, pouvait-on retenir un foie un peu gros, avec un point vésiculaire douloureux sans excès. Les poumons étaient normaux, on ne trouvait pas de rate percutable et pas de ganglions perceptibles.

Par ailleurs de nombreux examens de laboratoire avaient été pratiqués avant notre intervention. Ce qu'il fallait en retenir, c'était une anémie à 4.056.000 globules rouges, une leucopénie à 4.500 globules blancs et une mononucléose à 53 o/o. Une hémoculture avait été pratiquée dans de bonnes conditions le 12 novembre 1937, elle avait été négative. Les urines présentaient de l'urobiline et de l'indoxyle.

Un examen des selles avait montré la présence de spirilles et « d'amibes dysentériques ». Ultérieurement deux examens furent pratiqués, dont l'un par nous. Tous les deux furent négatifs quant à la présence de parasites de protozoaires et d'œufs des premiers ou de kystes des derniers. Les selles avaient une réaction fortement alcaline et une flore microbienne avec prédominance des germes Gram-positif.

En faisant préciser les débuts de la maladie et les détails de son évolution, on notait qu'après avoir passé le mois de septembre dans le Poitou, M. L... avait été pris le 7 octobre 1937, à l'issue d'un voyage en Suisse, d'un fort accès fébrile à 40° avec une rachialgie considérable et quelques sueurs; l'accès avait duré 30 à 36 heures environ; le malade revenu à Paris ne devait avoir un nouvel accès fébrile que 15 jours après, à l'occasion d'un voyage à Lyon; dans cette ville, sa température atteignit 40°, il eut une violente rachialgie et des sueurs peu abondantes.

Depuis cette époque, la température n'est jamais revenue à la nor-

(1) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène coloniales de Marseille, le 7 avril 1938.

male, toujours plus élevée le soir (38°2-38°5) que le matin (37°4). Les sueurs nocturnes étaient réapparues, à présent constantes, abondantes et d'une odeur forte. Sur ce fond subfébrile, apparaissent de temps à autre des poussées à 39° et plus qui durent à peine 24 heures. Pendant tout ce temps, les selles restent diarrhéiques.

Nous ajouterons que notre malade a toujours été d'un tempérament nerveux.

Sur ces données de la clinique et du laboratoire, nous pensions à la possibilité d'une fièvre ondulante, sans pouvoir en déterminer l'origine infectante.

Dans ces conditions, nous pratiquâmes un séro-diagnostic avec la souche de l'Institut Pasteur *Abortus suis* S. 600. L'agglutination fut positive au bout de 3 heures, à 1/2.000, sans observation de zone de silence.

Une intradermo-réaction à la mélitine, préconisée par le professeur Lemierre appelé en consultation, se révéla positive, intense et générale : rougeur au point d'inoculation, température à 39° et, fait particulier, rate débordant de deux travers de doigt le rebord costal.

En raison de l'état de déficience générale de notre malade, on prescrivit des injections progressives et intramusculaires de mélitine, en partant de 1/4 de centimètre cube, dose utilisée pour l'intradermo-réaction, à ne commencer d'ailleurs qu'après quelques jours ; le 10e jour après l'intradermo-réaction, la température est revenue à 37° sans nouvelle injection, la courbe de température décrivant un lysis.

La publication de cette observation nous a paru présenter de l'intérêt parce qu'elle confirme, ce que l'on savait déjà, qu'il faut penser à la fièvre de Malte, même à Paris — que la constipation peut être remplacée par de la diarrhée, une diarrhée abondante lorsque l'affection évolue chez un malade entéritique, que la splénomégalie peut apparaître à l'occasion d'une intradermo-réaction à la mélitine, après avoir manqué totalement au cours de la maladie.

Enfin, elle pose le problème souvent complexe de l'origine de l'infection. Faut-il admettre que l'infection s'est produite dans le Poitou, au cours du mois qui a précédé le début de l'affection? Aucun cas d'infection humaine n'a été, à notre connaissance, signalé dans cette région. Ou bien faut-il admettre que c'est à Tanger que le malade s'est contaminé cinq mois auparavant? Notre malade n'est pas, par ailleurs, un mangeur de fromage frais ou un buveur de lait cru. Rien ne nous permet de répondre catégoriquement.

LES PROTÉINES DU PLASMA SANGUIN DANS LA FIÈVRE ONDULANTE

Par E. TAREJEV et A. GONTAEVA

Les protéines du plasma sanguin subissent dans différentes maladies infectieuses des modifications d'ordre quantitatif et qualitatif. La formule protéidique étudiée soit comme telle, soit par l'intermédiaire des réactions de labilité des colloïdes plasmatiques, de même que la formule leucocytaire, permettent d'établir le diagnostic différentiel. Par exemple, la sédimentation des hématies pendant les sept premiers jours de la fièvre typhoïde est peu accélérée par comparaison avec la majorité des autres fièvres. Ce fait dépend de la stabilité de la formule protéidique du plasma sanguin à la période initiale de la dothiénenterie.

On peut aussi confirmer ce fait en prenant, dans le kala-azar, l'exemple des réactions de Ray et de Brahmachari qui, toutes les deux, sont liées à l'accroissement énorme de l'euglobuline sérique dans cette maladie. La réaction de Kürten dans l'endocardite septique et les diverses réactions d'instabilité colloïdale proposées pour le pronostic biologique chez les tuberculeux peuvent aussi être classées au même rang.

Beaucoup de travaux, traitant des questions de séméiologie ainsi que de l'évolution clinique et des réactions immunobiologiques de la fièvre ondulante, ont été publiés au cours de ces dernières années, mais on n'a pas encore accordé, jusqu'à présent, l'attention qu'elles méritent aux modifications chimiques du plasma sanguin, au cours de cette maladie. Néanmoins, quelques indications indirectes nous permettent de conclure que le plasma sanguin ne subit que très peu de changement.

La bénignité relative de cette fièvre, que nous constatons chez la majorité des sujets atteints de la maladie en question, son caractère torpide ne rendant pas toujours nécessaire l'alitement prolongé des malades lui ont valu le nom de « slow fever ». Aussi faut-il noter la rareté de variations marquées en ce qui concerne les globules rouges et la réaction médiocrement accélérée de la sédimentation, en comparaison aux autres fièvres de même durée.

Certes, la fièvre ondulante peut parfois revêtir une forme grave et tuer le malade en quelques jours (forme maligne de Hughes), mais ce mode d'évolution de la maladie est une exception bien rare.

Au cours des examens systématiques auxquels nous soumettons nos malades atteints de fièvre ondulante (il y en eut plus de 50), nous avons procédé, chez certains d'entre eux, à l'étude des protéines du plasma sanguin.

Dans ce but, nous avons dosé les différentes fractions protéidiques du plasma citraté, en ayant recours au procédé néphélométrique de Rusznyak, ainsi que les protéines totales du sérum en nous servant de la réfractométrie (d'après le tableau de Reiss). Les protéines totales du plasma se présentent selon nos observations de la manière suivante : 8 o/o (avec des oscillations de 7,5 à 8,5 o/o) se répartissant chez les sujets normaux en 4,8 o/o de sérine, 2,8 o/o de globuline et 0,4 o/o de fibrinogène.

L'hémoculture était positive dans tous nos cas à *Br. melitensis* ou *Br. abortus*. De même, le diagnostic dans tous ces cas fut confirmé par la réaction de séro-agglutination (réaction de Wright), par l'injection intradermique d'endotoxine (méthode de Burnet), ainsi que par l'injection intradermique de corps microbiens tués.

Il est nécessaire de noter que la majorité de nos malades présentaient une forme typique de fièvre ondulante, se terminant par une guérison complète, à l'exception d'un seul cas où il s'agissait d'un médecin microbiologiste, cas dont l'observation suit :

Observation I. — S-ra, âgé de 42 ans, médecin microbiologiste, est hospitalisé à la Clinique le 14 novembre 1932. Le malade se plaint d'une élévation de température, de sueurs, de douleurs dans la région lombaire et dans l'articulation de la hanche droite.

Les antécédents personnels sont : pneumonie lobaire, typhus (1918), fièvre récurrente (1920), fièvre typhoïde (1921). Les dernières années le malade a présenté du psoriasis.

Hérédité : père mort à l'âge de 77 ans d'une apoplexie cérébrale. Sa grand-mère et sa mère succombèrent à un cancer de l'estomac.

Au cours des 7 mois écoulés, le malade avait travaillé avec des cultures vivantes de brucelles et, le 23 novembre (trois semaines avant son hospitalisation), il rentrait d'une expédition dans un foyer de brucellose des bovidés.

Dès ce moment, le malade se plaignit de douleurs intercostales qui durèrent jusqu'au 6 novembre ; il eut des frissons, des sueurs abondantes et un état fébrile. Sa température monta à 37°9.

La première onde fébrile, avec une température à 40°, dura plus de deux semaines. Pendant tout ce temps il eut des sueurs, des céphalées et souffrit d'insomnie.

Lors de son hospitalisation, la rate était douloureuse, d'une longueur de 18 cm. ; le diamètre du foie était de 16 cm., douloureux à la palpation ; il y avait une douleur et du gargouillement dans la région iléo-cæcale ; le bord gauche du cœur était sur la ligne mamillaire ; la pression artérielle était : Mx 13,5, Mn 7,5.

Au cours de la maladie, les dimensions de la rate oscillèrent d'une façon considérable. La courbe de la température est reproduite figure 1

(les flèches montrent le moment de la détermination de la formule protéidique).

Durant les premiers mois de son hospitalisation, le malade eut une ischialgie à gauche assez sévère et des douleurs dans la région sacrale ; quelquefois des diarrhées, des douleurs dans l'articulation métacarpo-phalangienne, ainsi que dans l'articulation maxillaire, parfois même une certaine difficulté à mâcher et des douleurs dans les articulations des genoux. Puis, dès le mois de février, le malade eut des douleurs sciatiques à droite et des crampes aux jambes la nuit, des frissons et une fièvre irrégulière avec une température jusqu'à 40°4. Dès le commencement du mois de mars, le malade eut de la dyspnée, des palpitations cardiaques, puis de l'œdème de la face : par moments le malade était même obligé de s'asseoir dans son lit ; les cavités du cœur étaient élargies, on entendait un souffle changeant à l'aorte et on notait de la tachycardie. Vers le milieu du mois de mars s'installèrent des douleurs dans l'articulation sterno-claviculaire.

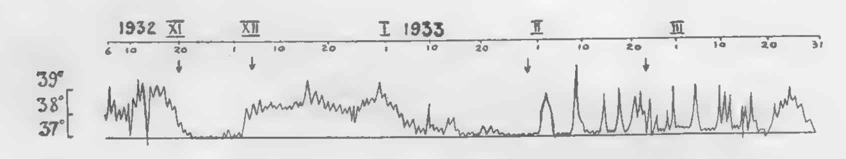


Fig. 1.

L'hémoculture du sang faite trois fois, y compris durant la seconde moitié du mois de mars présenta une culture pure de *Br. melitensis*. L'insuffisance cardiaque augmentant, le 27 mars on pratiqua une transfusion du sang (150 cm^3), mais le malade succomba avec des symptômes d'œdème pulmonaire.

Les nombreuses analyses d'urines ne présentaient rien de pathologique sauf quelques traces d'albumine.

L'analyse du sang au début de la maladie (17 novembre) donnait :

Hémoglobine	64 o/o
Globules rouges	4.600.000
Globules blancs	4.200
Eosinophiles	0 o/o
Polynucléaires :	
Jeunes	2 o/o
Bâtonnets	12 o/o
Segmentés	30 o/o
Lymphocytes	50 o/o
Mononucléaires	6 o/o

Plus tard les éosinophiles oscillèrent et s'élevèrent à 3 o/o (11 janvier) et à 9 o/o (15 janvier) et le nombre des lymphocytes monta jusqu'à 54 o/o. Au cours de la maladie, l'anémie progressa (4 nov.).

Hémoglobine	40 o/o
Globules rouges	3.830.000
Globules blancs	3.250

La vitesse de sédimentation des globules rouges (d'après la micro-méthode de Pantchenkov), le 17 novembre, était de 30 mm. en 60 minu-

tes; le 5 décembre, de 36 mm.; le 9 février, de 39 mm. Le taux de la bilirubine du sérum était de 0 mg. 4 o/o avec réaction de H. VAN DEN BERGH indirecte.

Le 2 novembre, la réaction de WRIGHT, avec huit souches diverses de *B. melitensis*, était positive au titre 1 : 1.600.

Le malade, d'après l'hémo-agglutination, appartenait au groupe III (JANSKY).

A l'autopsie il a été constaté : une endocardite verruqueuse-ulcéreuse des valvules aortiques du type de l'*endocarditis lenta*, de la congestion des poumons et du foie, de la néphrite.

Dans la fièvre ondulante la valeur totale des protéines du plasma est presque normale (8,30 o/o en moyenne), même dans les cas de longue durée, où elle s'est montrée plutôt élevée chez quelques-uns de nos malades.

Les femmes souffrant de brucellose, bien que de forme légère, montrèrent une tendance à l'abaissement du taux protéidique.

Nous n'avons réussi à constater le taux des protéines nettement abaissé que dans le cas mortel, cité plus haut ; cet abaissement apparaissant les derniers jours avec l'asystolie doit être considéré comme un phénomène tardif.

De même, les fractions protéidiques du plasma ne sont pas soumises à des variations notables : la quantité de sérine reste, en particulier, assez constante et même, maintes fois, nous sommes arrivés à constater une hypersérinémie. Un abaissement notable de la sérine n'a été noté que dans un seul cas grave, chez notre malade S-RA, n° 18. Cette stabilité de la sérine plasmatique n'a pas été observée au cours d'autres fièvres de même durée, par exemple dans le paludisme (1) ou dans l'endocardite septique (2) où l'on note une chute rapide de la sérine, chute qui mène à une inversion assez considérable du coefficient sérine-globuline. De même, dans la fièvre ondulante, la globulinémie n'atteint jamais un taux de beaucoup supérieur à la norme ; le cas S-RA ne fait pas exception à cette règle. La globuline et la pseudo-globuline conservent leur proportion habituelle. Grâce à la stabilité de la sérinémie et à l'accroissement peu accentué des globulines, le coefficient sérine-globuline ne diffère que légèrement de la norme (1,68 en moyenne) ; dans les cas de brucellose le minimum du coefficient indiqué est de 0,83.

Le malade n° 20 donne un coefficient encore plus bas, mais il faut noter que c'est une fièvre ondulante compliquée de paludisme. Dans les autres maladies infectieuses et surtout dans l'endocardite lente, nous constatons un coefficient beaucoup plus bas, jusqu'à 0,14 même (2).

Il nous reste encore à noter le taux normal ou peu élevé du fibrinogène (0,42 o/o en moyenne), et ceci malgré l'affection presque

constante des articulations dans la fièvre ondulante ; c'est justement là un des traits de distinction des arthrites ou polyarthrites à Brucelles de celles du vrai rhumatisme où nous avons pu constater plusieurs fois que le taux du fibrinogène montait à 1 0/0, c'est-à-dire s'élevait deux fois plus (2).

Nous pouvons conclure de nos analyses que la fièvre ondulante, dans ses formes typiques, est caractérisée par des troubles d'ordre humoral, comme une maladie asthénique qui ne donne aucune hypérinose de sang clairement manifestée, ainsi que nous le montre le tableau clinique de cette fièvre lente, traînante, avec hypoleucocytose parfois très marquée, sans tendance aux suppurations et qui réagit favorablement à la protéinothérapie.

En même temps la fièvre ondulante, tout en étant une maladie de longue haleine, maladie « souvent désespérante par la succession de ses périodes fébriles » (H. Violle), n'aboutit pas à une déperdition des protéines du sang — trait constant des maladies cachectisantes par excellence (phtisie à cavernes, suppurations chroniques, etc.), avec leurs séquelles, œdèmes hypoprotéiniques, l'amylose, etc.

Travail de l'Institut de Médecine tropicale « Marzinovaki » et de Clinique Médicale (Moscou).

Bibliographie

(1) E. M. Tarejev et A. Gontæva. — *a*) Le coefficient sérine-globuline dans le paludisme. *Arch. f. Sch.- u. Tropen-hyg.*, t. XXXVII, n° 1, 1933 ; *b*) Les œdèmes paludéens. *Medizinskaja Parasitologhia*, etc. (en russe), n° 1, 1935.
(2) E. M. Tarejev et Nadine Stozik. — Sur les modifications de l'équilibre protéidique du plasma sanguin dans les affections rhumatismales. *Acta rheumatologica* (Amsterdam), n° 9, 1931.

ESSAI D'INOCULATION DE LA LÈPRE HUMAINE AU RAT D'ÉLEVAGE, PAR INJECTIONS QUOTIDIENNES PENDANT UN MOIS

Par J. TISSEUIL

Dans nos expériences antérieures d'inoculation de la lèpre humaine aux rats d'élevage, nous n'avons pas fait plus de 15 injections de matériel lépreux à une même série de rats, à des intervalles variés dans l'espace de plusieurs mois.

Dans cette expérience-ci, nous nous sommes astreint à répéter ces injections pendant 30 jours consécutifs.

Nous prélevons chaque jour un lépromé qui est aussitôt broyé au ciseau ; l'émulsion grossière en sérum physiologique est inoculée sous la peau du flanc, alternativement droit ou gauche, de chacun des 10 rats de cette série, à la dose de 4 cm^3, avec une grosse aiguille de 15/10 qui laisse passer de petits fragments de lépromes.

Les lépromes ont été prélevés tous les 2 jours chez 2 malades pour les 24 premières injections, puis chez un 3ᵉ malade, l'état d'un des premiers s'étant aggravé.

Ainsi 30 injections ont été faites à cette série de rats du 4 juillet au 10 août 1936. Au cours des 20 premières injections, les rats n'ont montré aucune réaction digne de remarque. Ce n'est que les jours suivants que nous avons constaté, chez 2 rats, sous la peau du flanc, un nodule gros comme un pois qui s'est ulcéré 4 jours après le début ; l'un se couvre d'abord de croûtes qui font place, au 7ᵉ jour, à un ulcère noirâtre de 1 cm. de large ; cet ulcère s'est cicatrisé quelques jours plus tard.

Le 30 août, un rat est mort, porteur d'un gros abcès du flanc, le pus de cet abcès contient d'assez rares bacilles acido-résistants, mais aussi des tétragènes qui sont retrouvés dans un petit abcès de la rate et un du rein.

Le 5 octobre un rat est mort de maladie pulmonaire ; dans le tissu sous-cutané des flancs existent quelques petites granulations miliaires, jaunâtres, qui contiennent beaucoup de bacilles lépreux ; mais les frottis des ganglions sont négatifs.

Le 11 janvier 1937, un rat est sacrifié ; sous la peau du flanc droit, existe un nodule jaunâtre caséeux entouré d'une mince coque noire ; celui-ci est prélevé ainsi que les ganglions ; l'émulsion qui en est faite est injectée à une nouvelle série de 6 rats.

Le 3 février 1937, deux rats sont sacrifiés. Les nombreux nodules jaunâtres qu'ils ont sous la peau, dont quelques-uns sont entourés d'une mince coque noire, sont prélevés et émulsionnés. L'émulsion est injectée à une deuxième série de 5 rats.

Le 25 mars 1937, soit 9 mois environ après le début des injections, les derniers rats sont sacrifiés ; sous la peau des flancs ils ont quelques petits nodules jaunâtres qui contiennent pas mal de bacilles, entourés seulement d'une mince coque fibreuse ; les frottis des ganglions sont négatifs. Ces lésions sont localisées aux points d'injections.

Les rats des deux séries de passage du 11 janvier et du 3 février sont à leur tour sacrifiés les 4 et 5 octobre, soit plus de 8 et 9 mois après le passage.

Chez tous ces rats aucune lésion macroscopique n'est trouvée et les frottis du tissu cellulaire et des ganglions sont négatifs.

Conclusion

Cette série de 10 rats a reçu trente injections d'émulsion de léprome riche en bacilles, sous la peau des flancs droit et gauche, du 4 juillet au 10 août 1936.

Chez tous ces rats soit morts, soit sacrifiés dans l'intervalle de 9 mois de la première injection à l'examen des derniers rats, les lésions trouvées n'avaient que l'aspect d'une réaction locale.

L'examen des rats de 2 séries de passage, 9 mois après l'injection, n'a permis de déceler aucune lésion macroscopique, les frottis du tissu cellulaire sous-cutané et des ganglions étant négatifs.

Dans cette série d'injections nous n'avons obtenu aucune lésion pouvant faire espérer une généralisation de la lèpre.

Travail de l'Institut central de la Lèpre à Bamako.

IMPORTANCE DE LA VOIE DIGESTIVE POUR LA TRANSMISSION DU *SPIROCHÆTA DUTTONI*

Par Ch. JOYEUX et J. SAUTET (1)

L'importance de la transmission de *Spirochæta duttoni* par voie digestive ne semble pas avoir été mise en lumière jusqu'à présent. Nous n'avons trouvé dans la bibliographie qu'une observation de Remlinger et Bailly (2) qui, injectant à la sonde, par voie stomacale et rectale, du sang défibriné infectieux à *Spirochæta hispanicum*, ont réalisé la transmission 1 fois sur 2 par voie stomacale et sans échecs par voie rectale. D'autre part, on sait que les spirochètes des fièvres récurrentes peuvent pénétrer par voie cutanée et muqueuse.

Nous avons pu étudier une souche de *Spirochæta duttoni*, isolée à Brazzaville par le Professeur Sicé et mise aimablement à notre disposition par le Professeur Advier ; elle est conservée à l'Ecole d'Application du Service de Santé des Troupes coloniales. Nous remercions très vivement nos collègues des Troupes coloniales de leur obligeance.

Voici le protocole de nos expériences :

(1) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène coloniales de Marseille le 7 avril 1938.

(2) *C. R. Soc. Biol.*, CII, 1929, p. 503.

I. — *Ingestion de cerveaux de rats récemment infectés* (Résultat positif).

5 rats infectés depuis 15 jours sont sacrifiés. Leurs cerveaux sont ingérés par 5 rats neufs, chacun d'eux ingérant un cerveau entier.

3 sur 5 montrent, au 5e-7e jour, une poussée thermique ne dépassant pas 39°. Les spirochètes apparaissent dans leur sang au 10e-11e jour.

Dans une deuxième expérience, faite avec le même protocole, on obtient, par ingestion de cerveau, 1 infection sur 2 rats.

Ce rat infecté est sacrifié au bout de 3 semaines. Son cerveau est partagé entre 4 rats (Ses viscères sont également ingérés par un autre rat, voir ci-dessous).

2 de ces 4 rats s'infectent, avec poussée thermique et présence de spirochètes dans le sang, comme dans l'expérience précédente.

Les 2 rats infectés sont sacrifiés au bout de 3 semaines. Leurs cerveaux sont ingérés par 4 rats.

De ces 4 rats, 2 seulement présentent une poussée thermique atteignant 38°5, mais sans qu'on puisse déceler la présence de spirochètes dans leur sang. Ce sang, ainsi que les cerveaux, sont inoculés dans le péritoine d'autres rats qui restent indemnes, le virus est considéré comme perdu.

II. — *Ingestion de cerveaux de rats anciennement infectés* (Résultat négatif).

24 rats infectés depuis 6 mois sont sacrifiés. Leurs cerveaux sont ingérés par 4 rats neufs. Chacun d'eux ingère donc 6 cerveaux. Ces 4 rats, surveillés pendant 3 semaines restent indemnes. Leurs cerveaux, au bout de ce laps de temps, sont inoculés dans le péritoine d'autres rats et ne provoquent aucune réaction chez ces derniers.

III. — *Ingestion de viscères de rats récemment infectés* (Résultat positif).

Les viscères : foie, rate, poumons, du rat de premier passage de l'expérience précédente (infecté par ingestion de cerveau depuis 3 semaines) sont ingérés par un seul rat.

Celui-ci présente, au bout de 10 jours, une poussée thermique qui atteint 38°5, on observe des spirochètes dans son sang.

Comme le montrent ces expériences, la fièvre récurrente à *S. duttoni*, conférée par ingestion, a une incubation plus longue que celle qui est transmise par l'intermédiaire des Ornithodores. Les spirochètes apparaissent du 10e au 14e jour. La fièvre est moins élevée, ne dépassant pas 39°, la courbe thermique ne présente pas de clochers.

Cette transmission par ingestion doit pouvoir se réaliser dans la nature, lorsque les rongeurs dévorent le cadavre d'un de leurs congénères récemment infecté, peu après sa mort.

Institut de Médecine et de Pharmacie coloniales de Marseille, Laboratoire de Parasitologie.

NOTES SUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE DU PALUDISME AU LAOS

Par M. LEFEBVRE

I

Fréquence et variations des trois types d'hématozoaires dans les formes chroniques et aiguës du paludisme.

En temps normal, le paludisme représente au Laos la plus grande cause de morbidité et de mortalité. C'est une grosse entrave au développement du pays. C'est le danger qui menace toute immigration.

A part quelques centres importants des bords du Mékong, comme Vientiane et Savannakhet où l'endémie est presque nulle, tout le reste du pays est profondément infecté : Dans les hôpitaux ou infirmeries, 30 à 35 o/o des consultants, 20 à 25 o/o des hospitalisations, 20 o/o des décès sont dus à cette affection. Pendant l'année 1936, il a été observé dans les hôpitaux 101 bilieuses, et 73 accès pernicieux. Encore faut-il préciser que ces dernières affections ne touchent, en règle générale, que les étrangers au pays qui ne sont qu'une très petite minorité.

Il nous apparaît intéressant d'étudier séparément le parasitisme sanguin, d'une part dans les cas cliniques, c'est-à-dire chez tout malade atteint d'une affection relevant du paludisme et, d'autre part, chez les porteurs sains ou tolérants.

L'infestation sanguine dans les cas cliniques.

Cette étude porte sur les malades entrés à l hôpital de Vientiane ou qui y sont venus consulter.

Cette clientèle, très fixe, concerne dans la plupart des cas des personnes vivant à Vientiane, ville indemne de paludisme, ou provenant d'Annam ou du delta tonkinois, en général non impaludées antérieurement. En règle, ces malades contractent le paludisme en séjournant parfois même très brièvement hors de la ville, en milieu rural où l'infestation chronique est intense.

Pendant l'année 1934-1935-1936, il a été procédé à l'examen de 5.220 lames. Sur ce nombre 1.303 ont été positives, soit 24,9 o/o.

La répartition des hématozoaires a été la suivante :

Pl. præcox : 944, soit 72,4 o/o du nombre d'examens positifs, 18 o/o du nombre total d'examens.

Pl. vivax : 241, soit 18,6 o/o des examens positifs, 4,61 o/o du total des examens.

Pl. malariæ : 118, soit 9 o/o et 2,26 o/o.

Cette répartition des types de plasmodium dans les cas cliniques semble uniforme dans tout le Laos. Les hôpitaux de Savannakhet et de Samneua donnent très sensiblement des pourcentages identiques. A Luang-Prabang, le docteur Favarel donne les pourcentages suivants : *Pl. præcox* : 90,8 o/o ; *vivax* : 5,8 o/o ; *Pl. malariæ* : 3,4 o/o. Ces chiffres ne varient pas notablement d'une année à l'autre, tant les pourcentages absolus que les pourcentages relatifs. Il n'y a pas de ces années dites « de paludisme ». Le Laos est constamment infecté d'une année à l'autre, sans variations notables.

Il existe, par contre, des variations saisonnières essentiellement sous la dépendance de la saison des pluies. Celle-ci dure de mai à octobre, un peu plus prolongée dans les régions montagneuses.

Pour les années 1934-1935-1936, le nombre d'examens positifs qui varie entre 50 et 80 par mois pour la période qui va de novembre à avril, passe à 152 en mai, monte jusqu'à 195 en juillet, descend à 108 en septembre, remonte à 155 en octobre.

Il y a donc, dans la province de Vientiane — et l'on peut généraliser pour le Laos — deux recrudescences paludéennes par an :

La première, assez longue, débute en avril et dure de mai à juillet, soit dans la première période de la saison des pluies.

Dans une deuxième période plus courte, pendant août et septembre, il se fait une assez nette accalmie. Une reprise très franche mais brève, se produit en octobre à la fin de la saison des pluies, au moment où les ruisseaux perdent leur allure torrentielle, où les rivières, en décrue, laissent sur leur berge de nombreuses flaques d'eau. C'est également le moment des premiers froids où les nuits sont particulièrement fraîches.

Mais ces chiffres concernent le nombre total des hématozoaires rencontrés. Chacun d'eux pris isolément semble varier dans le cours de l'année, selon un rythme qui lui est propre.

Le *Pl. præcox* occupant le plus fort pourcentage des examens positifs, présente, comme l'ensemble des examens, deux recrudescences annuelles. Son pourcentage absolu, c'est-à-dire par rapport au nombre total d'examens, passe par deux maxima à 23,3 o/o et 24,3 o/o en mai et octobre, séparé par une nette diminution en août à 17,4 o/o contre un pourcentage absolu de 13 o/o en moyenne de novembre à mai.

Le pourcentage relatif suit sensiblement les mêmes variations avec 81,5 o/o en mai et septembre contre 67 o/o en moyenne de novembre à avril.

Le *Pl. vivax* subit de faibles modifications saisonnières. Son pourcentage absolu moyen est à 4,61 o/o pour l'ensemble de l'année. Il passe par 5,6 o/o en janvier au milieu de la saison fraîche et par 6,9 o/o en juillet, en pleine saison des pluies. Le pourcentage relatif moyen pour une année est à 18,6 o/o, passant par 32,3 o/o en janvier en pleine saison fraîche.

Le *Pl. malariæ* entre pour une très faible part dans les manifestations aiguës du paludisme. On le rencontre dans 2,26 o/o des examens. Il paraît néanmoins subir une recrudescence en novembre à l'apparition des premiers froids. Son pourcentage absolu monte à 6 o/o et le pourcentage relatif à 25 o/o.

La race du malade paraît avoir peu d'influence sur le plasmodium en cause. A l'hôpital de Vientiane, les pourcentages de *Pl. præcox*, *vivax* et *malariæ* sont respectivement de 71 o/o, 19 o/o, 10 o/o pour les Laotiens et de 67 o/o, 22 o/o et 11 o/o pour les Annamites. A Luang-Prabang, les proportions sont identiques pour les Laotiens et les Annamites.

L'infestation sanguine chez les porteurs sains.

Cette étude a porté sur les enfants de 2 à 12 ans. Les renseignements obtenus chez les adultes ont été notés à part. Le plus souvent, il s'agissait d'enfants réunis pour une séance vaccinale ou d'écoliers, ce qui nous permettait ultérieurement et à certaines dates, dans un but de comparaison, de procéder à des prises sur la même collectivité.

Ces prises de sang provenant de toutes les provinces du Laos, échelonnées sur une année, d'avril 1936 à mars 1937, ont permis d'examiner 3.652 lames.

Sur ce nombre, 1.596 ont été trouvées positives, soit 43 o/o. Les pourcentages respectifs de chacun des plasmodium ont été les suivants :

Pl. præcox : 63,9 o/o ; *Pl. vivax* : 20,4 o/o ; *Pl. malariæ* : 15,7 o/o.

Ces chiffres diffèrent peu de ceux qui ont été notés dans le reste de l'Indochine. Mais cet index hématologique moyen de 43 o/o pour tout le Laos, rend compte imparfaitement de la répartition de l'endémie paludéenne.

Ces pourcentages varient essentiellement selon le site physiographique de chaque région.

Souvent faibles, parfois presque nuls, dans les plaines qui bordent le Mékong dans le Moyen et Bas-Laos, ils augmentent rapidement à l'intérieur du pays, dès que le terrain commence à être légèrement accidenté et l'on peut considérer que les régions situées sur tout le versant laotien de la chaîne annamitique, toutes les provinces du Haut-Laos ont un index hématologique variant entre 60 et 90 o/o, parfois même supérieur dans certaines localités. C'est la situation de plus des deux tiers du Laos.

Pour toutes les provinces, le *Pl. præcox* est le parasite dominant et cela à un taux sensiblement uniforme. Le *Pl. vivax* varie assez peu d'une région à l'autre. Pour le *Pl. malariæ*, les chiffres les plus élevés ont été trouvés dans les provinces du Nord, dans le Tranninh et le Haut-Mékong avec 24 o/o et 26 o/o. Ces chiffres se rapprochent beaucoup de ceux qui ont été notés par Knowles en Birmanie, région voisine de ces deux provinces.

Comme dans l'infestation sanguine pour les cas cliniques, les index hématologiques de l'infection chronique subissent quelques variations saisonnières. Ils se limitent d'ailleurs à un simple abaissement de janvier à mars.

Mais on ne pourra dire pratiquement que la situation est meilleure dans une région parce que l'index hématologique, normalement à 70 o/o pendant les neuf mois de l'année, est tombé à 50 o/o pendant 3 mois. Il s'agit là, avant tout, d'index extrêmement élevés en permanence.

Chacun des plasmodium, pris isolément, subit quelques variations dans le courant de l'année.

Le *Pl. præcox* passe par deux maxima à 71 o/o en juillet et décembre, décalés donc d'un mois ou deux par rapport aux maxima des cas cliniques.

Le *Pl. vivax* varie entre 15 o/o et 32,6 o/o et le *Pl. malariæ* entre 8,5 o/o et 20,6 o/o.

Chez l'adulte, l'index hématologique est plus faible, à 29 o/o en milieu rural. Pourtant il faut signaler qu'en certains villages, les chiffres sont identiques chez les enfants et les adultes.

A noter que les pourcentages de plasmodium sont identiques dans l'un et l'autre cas. Par contre, nous avons trouvé que, chez les enfants, l'index gamétique était à 13 o/o et à 2 o/o chez les adultes.

CONCLUSIONS

Au Laos, infecté de paludisme dans la quasi-totalité de son étendue, l'index plasmodique moyen est de 43 o/o, chiffre particulièrement élevé qui classe le pays dans les régions à endémie palustre grave.

Dans les cas cliniques et dans les formes chroniques, le *Pl. præcox* est de beaucoup le plus fréquent. Le *Pl. malariæ* se rencontre surtout dans les formes chroniques.

Les pourcentages relatifs sont :

Pl. præcox : 72,4 o/o, *Pl. vivax* : 18,6 o/o, *Pl. malariæ* : 9 o/o dans les formes cliniques,

et *Pl. præcox* : 63,9 o/o, *Pl. vivax* : 20,4 o/o, *Pl. malariæ* : 15,7 o/o dans les formes chroniques.

Il y a deux recrudescences annuelles, nettes dans les cas cliniques, moins marquées dans les formes chroniques, en mai et juin, début de la saison des pluies, et en octobre, début de la saison froide. Le *Pl. præcox* est responsable de ces deux poussées annuelles de l'infestation palustre, le *Pl. malariæ* a une légère recrudescence en novembre.

Le facteur race proprement dit n'a aucune influence sur le type d'infestation sanguine ou sur la valeur des pourcentages respectifs de chacun des plasmodium.

Laboratoire de Vientiane.

NOTES SUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE DU PALUDISME AU LAOS

Par M. LEFEBVRE

II

Les index spléniques et leurs rapports avec le parasitisme sanguin.

Cette étude porte sur plusieurs milliers de splénométries pratiquées dans presque toutes les provinces du Laos pendant les années 1936 et 1937.

Nous avons classé les différentes splénomégalies selon le numérotage suivant : 0, la rate non palpable, percutable ou non, — 1, la rate débordant légèrement les fausses côtes, — 4, la rate atteignant l'ombilic, — 2 et 3, les rates intermédiaires aux rates 1 et 4, — 5, la rate dépassant l'ombilic.

Les chiffres que nous donnons concernent exclusivement des enfants de 2 à 12 ans. Pour l'ensemble du Laos, sur 5.838 rates examinées en un an, nous avons trouvé :

2.357 rates non palpables, percutables ou non.

1.111 rates n° 1, 1.193 rates n° 2, 701 rates n° 3, 366 rates n° 4 et 110 rates n° 5. L'index splénique est donc de 59 o/o.

Ce chiffre particulièrement élevé classe le Laos parmi les régions de haute endémicité palustre. Il faut préciser toutefois que cet index n'est pas uniformément réparti dans tout le Laos.

Les provinces du Haut-Laos, région très accidentée, les provinces du Bas-Laos éloignées du Mékong, le versant laotien de la chaîne annamitique accusent un pourcentage de splénomégalies nettement plus élevé variant entre 60 et 92 o/o.

Les provinces riveraines du Mékong, du Moyen et Bas-Laos donnent des chiffres plus faibles variant entre 40 et 60 o/o. Cela est dû au fait que les plaines de la vallée du Mékong, les centres importants surtout, sont parfois faiblement infectées. Les index de Vientiane et Savannakhet sont respectivement de 1 et 3 o/o. Mais, dès que l'on se rapproche des pentes de la chaîne annamitique, les index montent immédiatement à 60 et 90 o/o.

Donnant, comme premier chiffre, l'index splénique et, comme second chiffre, l'index hématologique, nous avons noté, pour chacune des provinces qui composent le Laos, les chiffres suivants :

Provinces	Attopeu	60 o/o	60 o/o
»	Bassac.	60 »	34 »
»	Saravane	70 »	56 »
»	Savannakhet	41 »	45 »
»	Cammon	58 »	46 »
»	Vientiane	53 »	37 »
»	Tran-Ninh.	60 »	49 »
»	Houa-Phanh	79 »	48 »
»	Luang-Prabang	92 »	56 »
»	Haut-Mékong.	73 »	46 »
»	Ensemble du Laos . . .	59 »	43 »

Ces chiffres montrent que tout le Laos est infecté. Certes, il est quelques centres indemnes où l'on peut séjourner sans danger, mais cette protection disparaît souvent à quelques kilomètres hors de ces centres.

On trouve partout dans le Laos le réservoir de virus. Bien que la densité de la population soit faible, il n'y a pas de zone inhabitée, les zones faiblement peuplées sont elles-mêmes constamment sillonnées de chasseurs ou de personnes à la recherche de produits forestiers. Partout donc, ce réservoir de virus ira infecter l'anophèle.

Cette endémicité élevée est, de plus, stable. Il y a toutefois une légère diminution de l'index plasmodique de janvier à mars, par contre les index spléniques ne subissent aucune variation appréciable dans le cours de l'année. Pris chaque mois, chez les élèves des écoles réparties dans la province de Vientiane, ils n'ont montré aucune augmentation ou diminution. Ils sont, par ailleurs, identiques à ceux qui avaient été relevés les années précédentes.

Parasitisme sanguin et splénomégalie

Sur 2.086 enfants, nous avons simultanément pris l'index splénique et une lame de sang.

Les résultats ont été les suivants :

Porteurs de rate 0 : 829.	Parasités : 208.	Pourcentage : 25 o/o
» 1 : 342.	» 164.	» 48 »
» 2 : 410.	» 238.	» 58 »
» 3 : 298.	» 210.	» 70 »
» 4 : 157.	» 123.	» 78 »
» 5 : 50.	» 36.	» 72 »

Ces chiffres mettent en évidence la proportion croissante de l'infection sanguine avec l'augmentation de volume de la rate.

Le pourcentage maximum d'infection sanguine est noté chez les porteurs de la rate 4. Chez ces derniers, 78,4 o/o sont porteurs d'hématozoaires. Par contre, chez les porteurs de la rate 5, le pourcentage d'infection s'abaisse à 72 o/o. En 1931-1932, Farinaud donnait au Tonkin des renseignements analogues. Le chiffre maximum d'infection sanguine s'élevant à 76,76 o/o était noté chez les porteurs de la rate 4. Il signalait le même abaissement du pourcentage chez les porteurs de la rate 5 avec 73 o/o.

Il serait possible, pour l'expliquer, d'invoquer l'existence d'une autre maladie fortement splénogène, la leishmaniose en particulier. Le voisinage du Laos avec l'Inde, par le Siam et la Birmanie, pourrait rendre cette explication plausible.

Pourtant, ayant examiné des frottis de rate chez 148 chiens errants abattus à Vientiane, nous n'avons trouvé aucun corps de Leishmann.

Il semble bien que cette régression de l'infection sanguine, chez les porteurs de très grosse rate, soit un fait normal.

Splénomégalie et type d'hématozoaire

Sur le même groupe de 2.089 enfants dont 979 sont porteurs de plasmodium, nous étudierons les rapports qui peuvent exister entre le type d'hématozoaire et le volume de la rate.

Sur 617 porteurs de *Pl. præcox*, 479 ont une rate hypertrophiée, soit 77,6 o/o.

Sur 195 porteurs de *Pl. vivax*, 154 ont une rate hypertrophiée, soit 78,9 o/o.

Sur 167 porteurs de *Pl. malariæ*, 138 ont une rate hypertrophiée, soit 82,6 o/o.

Il semble donc qu'au Laos, le *Plasmodium malariæ* ait la plus forte action splénogène. Toutefois, les différences sont peu tranchées. Cependant l'étude détaillée des chiffres montre que les trois *Plasmodium* n'ont pas la même action sur l'augmentation de volume de la rate.

Le *Plasmodium præcox* donne surtout des rates de 1 à 3 dans la proportion de 77,5 o/o des splénomégaliques, porteurs de cet hématozoaire. Le *Pl. malariæ* donne également des rates de 1 à 3 dans la proportion de 79,5 o/o. Il n'y a que 5 o/o de rate n° 5 comme pour le *Pl. præcox*. Par contre, sur 100 splénomégaliques porteurs de *Pl. vivax*, 42 ont une rate n° 2, et 3 une rate n° 5. Ce plasmodium paraît donc donner surtout des rates moyennes.

Notons également que les porteurs de rate de 1 à 3 ont un index gamétique de 5,5 à 7,8 o/o tandis que les porteurs de rate 4 et 5 ont des index gamétiques de 10 et 14 o/o.

L'étude du même groupe d'enfants montre que 60,5 o/o des splénomégaliques sont porteurs d'hématozoaires, chiffre presque identique à celui noté par Farinaud au Tonkin en 1931 et 1932. Mais par contre, chez les parasités, 78 o/o ont une grosse rate. Ce chiffre est nettement supérieur à celui du Tonkin où le même auteur notait le chiffre de 60,24 o/o.

Tous ces faits montrent qu'au Laos, le paludisme a une allure spéciale qui le distingue du reste de l'Indochine, sauf probablement quelques régions du Haut-Tonkin ou du Sud-Annam. Il est avant tout caractérisé par un index splénique régulièrement plus élevé que l'index hématologique.

Cette constatation semble être sous la dépendance du fait qu'au Laos, c'est-à-dire chez les autochtones ou chez ceux qui y sont implantés depuis longtemps, le paludisme est avant tout une affection chronique, sévissant uniformément dans toutes les provinces avec une intensité sensiblement uniforme, sans variations bien nettes au cours de l'année ou d'une année à l'autre. Les poussées épidémiques qui surviennent en Annam, au Tonkin, sont pratiquement inconnues et de ce fait les résultats notés sont nettement différents de ceux de ces régions où index splénique et hématologique sont sensiblement égaux.

Le laotien, sauf celui de rares villes, est infecté quasi régulièrement dès les premiers mois de la vie. En faisant la moyenne de plu-

sieurs villages de la province de Vientiane que nous avons particulièrement suivis, nous trouvons que l'index splénique chez les enfants de 1 jour à 6 mois est à 27 o/o. Il passe à 71 o/o à un an, avec déjà un pourcentage de 26 o/o de rates 3 et 4, et à 83 o/o à 2 ans avec 32 o/o de rates 3 et 4.

L'existence et l'abondance des espèces anophéliennes, reconnues comme hautement vectrices en Indochine, font que les habitants sont fréquemment et régulièrement infectés. Aussi, bien peu échappent à la splénomégalie.

Ces infections répétées entretenant un état de prémunition font que l'infection sanguine périphérique est relativement discrète. Elle n'est souvent révélée que par l'examen de goutte épaisse. La splénomégalie est le témoin le plus facilement perceptible de ces infections répétées qui ne déclanchent que de légères manifestations cliniques, le moyen le plus sûr pour contrôler l'endémicité palustre d'une région.

*
* *

Conclusions

Pour tout le Laos, l'index splénique moyen est de 59 o/o, tandis que l'index hématologique lui est nettement inférieur, à 43 o/o.

Selon la classification de Christophers, ces index caractérisent un paludisme hyperendémique de vieille souche.

Sauf en de rares villes, tout le Laos est infecté, profondément dans les régions accidentées, avec moins d'intensité dans les plaines qui bordent le Mékong.

La plus grande partie de la population est atteinte, dès sa naissance. Les infections répétées dues à une faune anophélienne hautement vectrice, entretenant un état de prémunition, font que les manifestations cliniques sont rares, sinon légères ; la splénomégalie par contre, témoin de cette infection chronique intense, est le moyen le plus sûr pour l'étude de sa répartition.

Enfin, la diffusion, l'abondance dans tout le Laos de ces porteurs tolérants apparemment robustes, rend toute immigration, toute installation de sujets neufs, non prémunis, particulièrement dangereuse.

Laboratoire de Vientiane.

PURPURA ET PALUDISME

Par N. LORANDO, N. CHANIOTIS et P. CHOREFTIS

Les éruptions cutanées, herpès labial et urticaire, apparaissant pendant la crise du paludisme, sont des complications très connues par tous. On les observe plus ou moins fréquemment dans certaines régions en Grèce et très rarement ou exceptionnellement dans d'autres, ce qui est attribué à la race spéciale des hématozoaires.

Le purpura hémorragique d'origine palustre est mentionné par I. Cardamatis (1) comme assez fréquent, au contraire B. Nocht et M. Martin (2) écrivent que roséole et purpura peuvent être produits par l'hématozoaire, mais très rarement, et très fréquemment ce sont des effets secondaires dus à l'idiosyncrasie de la personne envers la quinine. La rareté d'apparition de taches hémorragiques pendant le paludisme est notée aussi par le prof. A. Aravantinos (3) et le prof. E. Marchoux (4) écrit très justement qu'en l'absence de confirmation par le microscope on n'attribuera pas à l'infection palustre l'étiologie des hémorragies intermittentes ou non, des paralysies, des artérites et des affections cutanées récidivantes.

Pour nous, le purpura d'origine palustre est une manifestation exceptionnelle, au moins en Grèce, car pendant notre longue pratique médicale dans des régions où sévissait le paludisme nous n'avons que très rarement pu attribuer à l'hématozoaire la cause des hémorragies cutanées. Aujourd'hui nous ne publions qu'un seul cas que nous avons pu suivre dans notre service de l'hôpital qui démontre, d'après nous, la possibilité de l'apparition des hémorragies cutanées pendant l'accès palustre.

Le 29 mai 1937 entrait à l'hôpital « Evangelismos » la nommée N... Rachel, âgée de 49 ans, née à Salonique et habitant Athènes depuis plusieurs mois, pour une fièvre élevée, un état semi-comateux et des éruptions cutanées, dont certaines purpuro-ecchymotiques datant de quelques jours.

Antécédents héréditaires. — Rien à signaler.

Antécédents personnels et collatéraux. — Ne se souvient d'aucune maladie éruptive ou infectieuse de l'enfance. A plusieurs reprises a eu la grippe. Relate une impotence fonctionnelle des membres inférieurs après son premier accouchement d'une durée de 15 jours environ. Réglée à 13 ans et depuis régulièrement jusqu'à l'âge de 45 ans. A eu 4 enfants dont 3 sont en vie et le premier décédé d'une maladie indéterminée. En outre 7 avortements provoqués. Pas de crises d'asthme ou d'autre manifestation d'allergie alimentaire.

Maladie actuelle. — Elle débute le 21 mai. Brusquement la malade est prise d'un violent frisson suivi d'une élévation de température à plus

de 39°. Ces mêmes incidents se répètent les 23, 25 et 27 mai ; en même temps elle présente pendant la durée de la fièvre un exanthème sur diverses parties du corps qui disparaît peu après la chute thermique d'après la description faite par la malade.

Le premier médecin qui a été appelé dès l'apparition de l'érythème généralisé, qui avait plutôt l'aspect d'un rash, a porté le diagnostic probable de scarlatine.

Un second médecin qui a examiné la malade quelques heures plus tard, alors que sur cet érythème ont apparu d'abondantes macules qui ont envahi l'« étendue du corps et de la face, a parlé d'une rougeole probable étant donné qu'à ce moment-là des cas nombreux de rougeole existaient dans la ville.

Notons que la malade n'avait pas fait usage de quinine, atébrine, plasmochine ou aspirine avant son entrée à l'hôpital.

A son entrée à la clinique la malade présente l'état suivant :

Aspect général : nutrition satisfaisante ; muqueuses des lèvres et des conjonctives hyperhémiques. Facies congestionné, pas de coryza.

Appareil respiratoire. — Quelques râles sous-crépitants à la base du poumon droit.

Appareil circulatoire : Limites du cœur normales, bruits du cœur normaux. Pouls : 100 à la minute, plein et régulier, tension artérielle Mx 10, Mn 6.

Tube digestif. — Langue saburrale, muqueuse saine, pas d'énanthème, abdomen souple indolore à la palpation.

Foie, limites normales. Rate lisse, palpable, déborde de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes.

Appareil génito-urinaire. — Rien à signaler.

Système nerveux. — La malade se trouve dans un état semi-comateux, elle est somnolente et elle répond difficilement à nos questions, elle a vomi plusieurs fois, la céphalée est intense et la photophobie assez nette. Pas de raideur de la nuque, pas de signe de Kernig, réflexes présents et normaux.

Appareil de revêtement. — La face est légèrement œdématiée ainsi que la face dorsale des mains ; on remarque que le corps est couvert d'un rash érythémateux plutôt morbilliforme, sur lequel, par places, on voit de grandes plaques purpuro-ecchymotiques. Le rash morbilliforme pouvait bien donner l'impression d'une rougeole mais, à côté de taches rouges qui simulaient grossièrement celles de la rougeole, on remarquait des éruptions urticariennes accompagnées de prurit intense et d'œdème localisé.

Les dimensions des plaques purpuro-ecchymotiques variaient de 5-10 cm² jusqu'à plusieurs centimètres ; quelquefois plus grands qu'une large paume de main. On remarquait des pétéchies confluentes de couleur rouge-violet ne s'effaçant pas par la pression et à côté une coloration ecchymotique de la peau. Il y avait en somme sur les plaques des hémorragies cutanées récentes et des hémorragies cutanées datant de quelques jours d'où l'ecchymose. Pas d'arthralgies.

Examens de laboratoire. — Une prise de sang faite dès son entrée à l'hôpital démontre la présence de nombreux anneaux et de schizontes et de quelques gamètes de *Plasmodium vivax*.

10-5-37. Examen des urines. Densité, 1.013. Réaction acide. Albumine, 0 g. 15 0/0. Sucre, 0. Nombreux globules de pus, quelques cellules épithéliales de la vessie et du bassinet. Pas de cylindres. Rares cristaux

d'oxalate de chaux, d'acide urique et d'urate amorphes. Nombreux micro-organismes.

Urée du sang	0,57 0/00
Glycose du sang à jeun	1,06 0/00
Cholestérine du sang	0,96 0/00
Bilirubine du sang	0,036 0/00
Globules rouges	4.000.000
Hémoglobine	90
Valeur globulaire	0,97
Globules blancs	8.400
Polynucléaires neutrophiles . .	67
Lymphocytes	28
Grands mononucléaires. . . .	5
Globuline	190.000

Temps de saignement : 1 minute. Temps de coagulation : 5 minutes.

Traitement. Evolution. — Vu l'état grave de la malade nous la soumettons immédiatement aux injections intramusculaires de bichlorhydrate de quinine 1 g. par jour et 1 g. *per os*. Le lendemain la fièvre tombe à la normale, le pouls est à 90.

Nous arrêtons alors tout traitement pour pouvoir constater la réapparition des phénomènes cutanés avec la reprise de la fièvre. En effet, le 31 mai nous assistons à un nouvel accès palustre, frisson, température élevée, vomissements et présence de parasites de fièvre tierce bénigne dans le sang aussi bien à la goutte épaisse qu'au frottis. Avec la reprise de la fièvre on voit réapparaître l'urticaire, le rash et les plaques purpuriques ainsi que les symptômes nerveux qui, cette fois, étaient encore plus accentués à cause de l'apparition simultanée des pétéchies cutanées et des hémorragies capillaires dans le cerveau.

On institue alors le traitement classique par la quinine et la malade sort guérie de l'hôpital le 7 juin 1937. Elle a été revue depuis en pleine santé.

Commentaire

L'intérêt de ce cas consiste :

1° à l'apparition de troubles urticariens après chaque crise de paludisme ;

2° à l'apparition simultanée avec l'urticaire de plaques purpuriques ;

3° à l'absence de tout signe hématologique auquel on pourrait attribuer la cause de ces hémorragies capillaires.

La pathogénie des troubles cutanés urticaire et rash, apparaissant pendant la crise paludisme, est expliquée par plusieurs auteurs comme crise anaphylactique. On sait que Abrami et Senevet (1919-1930) (5) émirent l'hypothèse que tous les types d'accès paludéens relevaient d'une crise hémoclasique en se basant :

a) Sur l' effet thérapeutique de l'hématozoaire chez les paralytiques généraux ; *b)* sur l'examen du sang à intervalles très rapprochés avant le paroxysme où on trouve une baisse notable des

globules blancs et des plaquettes sanguines, une inversion de la formule leucocytaire, une chute de la pression artérielle et de l'hypercoagulabilité sanguine et correction en sens inverse une heure après ; *c*) sur l'association fréquente de l'urticaire au paludisme et de l'urticaire au shock protéinique ; *d*) sur la ressemblance du frisson initial et des vomissements de paludéens aux symptômes qui suivent l'injection intraveineuse de protéine.

Cette théorie est acceptée par plusieurs auteurs et dernièrement, Fernand Nunez (1936) (6), discutant la théorie allergique et ses relations avec la fièvre hémoglobinurique, mentionne le cas de Thomas et Ridout (1931) (7) qui présentait, à chaque crise paludéenne, de l'urticaire généralisé avec œdème de la glotte et des parasites de fièvre tierce bénigne. Deux cas analogues de paludisme compliqué de phénomènes anaphylactiques sous forme d'urticaire généralisé ont été aussi publiés l'un par K. Rimaxis (1927) (8) et l'autre par N. Leoussis (1935) (9).

Des cas de paludisme compliqués de purpura sans urticaire, nous relevons dans la bibliographie ceux de Miron (1905) (10), de Rathery et Lery (1916) (11), caractérisés par la constatation clinique des éléments purpuriques au cours des accès palustres avec présence d'hématozoaires sur le frottis du sang du malade.

En ce qui concerne la pathogénie des éruptions purpuriques on pouvait émettre plusieurs hypothèses.

S'agissait-il d'un purpura hémorragique classique tel qu'on l'observe dans certaines maladies infectieuses, par exemple la méningococcémie (forme aiguë ou maligne). Mais, outre la fièvre qui est dans ces cas, du type continu on voit que le temps de saignement est très augmenté, le signe de lacet positif et les plaquettes sanguines très diminuées.

Notre cas ne peut être classé que parmi les purpuras idiopathiques dans lesquels les plaquettes sanguines et le temps de saignement sont normaux. On observe dans les différentes classes de ce purpura, qu'il soit simple ou arthritique, des éruptions cutanées, de l'urticaire ou de l'œdème angioneurotique en association avec les pétéchies. En plus la ressemblance de notre cas à une maladie sérique (excepté les arthrites) où on peut de temps en temps observer du purpura, nous fait admettre que l'altération des capillaires de notre malade avec augmentation de la perméabilité aux éléments sanguins, était d'origine anaphylactique chez un malade sensibilisé par les protéines de l'antigène palustre. L'attaque était provoquée soit par une réinfection par la même souche de plasmodium soit par une rechute d'une forme larvée.

Des observations ultérieures pourront nous prouver si tous les cas de purpura paludéen peuvent être classés parmi les purpuras

idiopathiques et anaphylactiques ou s'il existe aussi des cas de purpuras hémorragiques typiques.

Travail du Service de Médecine Générale de l'Hôpital « Evanguelismos » d'Athènes.

Bibliographie

(1) J. Cardamatis. — *Traité de paludisme.* Athènes, 1908, p. 262.
(2) B. Nocht et M. Martin. — *Malaria.* John Bale, London, 1937 (14 et 40).
(3) A. Aravantinos. — *Pathologie interne.* Athènes, 1927, p. 567.
(4) E. Marchoux. — Paludisme. *N. Traité de Médecine.* J.-B. Baillière et fils, p. 187.
(5) Abrami et Senevet. — *Soc. Méd. hôp.*, 6 juin 1919. — G. Sénevet. — Mécanisme de l'accès paludéen par choc hémoclasique. *C. R. Ass. Fr. Avanc. des Sc.* Alger, 1930.
(6) Fernand Wunez. — Hemoglobinurie fever it is an allergie phenomenon? *The Amer. Jour. Trop. Med.*, vol. XV, n° 5.
(7) G. C. Thomas et G. B. Ridont. — Anaphyl. shock accompanying benign. tertian Malaria. *M. S. N. Med. Bull.*, 29 juillet 1931.
(8) K. Rimakis. — *C. R. Soc. médicale d'Athènes*, 1927, p. 350.
(9) N. Leoussis. — *Athènes médicales*, 1936, juin 1929, p. 303.
(10) Miron. — Purpura d'origine palustre. *Société médicale des Hôp. de Paris.* 23 juin 1905, p. 595.
(11) Rathery et Lévy. — *Société méd. des Hôp. de Paris*, 7 juillet 1916, p. 1095.

NOUVELLES IDENTIFICATIONS DE PIROPLASMES DU BŒUF AU LEVANT FRANÇAIS (1)

Par L. PIGOURY

Dans une note précédente (2), nous avons signalé l'existence en Syrie et au Liban d'une babesiellose du bœuf à *Babesiella berbera.* Nous avons eu l'occasion, depuis, d'identifier *Anaplasma marginale* et *Theileria mutans*, encore inconnus ici, et *Piroplasma bigeminum*, déjà vu par P. Soulié (3). Nous relaterons brièvement les circonstances dans lesquelles ces hématozoaires ont été décelés.

(1) Nos diagnoses ont été précisées ou confirmées par notre éminent collègue d'Alger, F. Lestoquard, que nous remercions bien vivement.

(2) L. Pigoury. Piroplasmes et piroplasmoses en Syrie et au Liban. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, t. XXX, 1937, p. 767.

(3) P. Soulié. Rapports sur le fonctionnement du Laboratoire Vétérinaire des Troupes du Levant. *Rev. Vétér. Milit.*, 1934, p. 127 et 1935, p. 113.

Anaplasma marginale.

Nous avons mis ce parasite en évidence au Liban (Beyrouth), au début d'août 1937, chez une vache laitière de race Baladi.

Observation clinique. — Vache âgée de 4 ans, pesant 400 kg. environ. Examen du sujet une semaine après le début de la maladie.

Symptômes : Température 39°8 ; inappétence, atonie des réservoirs digestifs, constipation ; amaigrissement marqué ; anémie intense, subictère, pas d'hémoglobinurie apparente.

Sur des frottis de sang périphérique, présence d'*Anaplasma marginale*; lésions sanguines très accusées, et notamment polychromatophilie, hématies ponctuées, hématies nucléées, corps de Jolly.

Traitement : 4 cm³ de Zothélone en solution à 5 o/o sous la peau ; injection suivie d'un léger choc. Amélioration nette quelques jours après et retour progressif à la santé. Vêlage normal 2 mois plus tard.

Les signes cliniques et hématologiques, associés à l'existence d'anaplasmes dans le sang, autorisent à conclure à un accès aigu d'anaplasmose, de gravité moyenne.

Notons l'action, apparemment favorable, du zothélone sur l'évolution du processus. Toutefois, l'absence de témoins et l'intervention tardive ne permettent pas de se faire une opinion sur la valeur curative du produit.

Piroplasma bigeminum.
Theileria mutans.

Au cours de deux enzooties ayant sévi, l'hiver dernier, l'une au Liban (Békaa) et l'autre en Syrie (Lattaquié), nous avons trouvé, dans le sang de la plupart des malades, *Theileria mutans* associée, dans le premier cas, à *Piroplasma bigeminum* et à *Babesiella berbera*, dans le second.

Les symptômes, assez vagues, se traduisaient par une légère hyperthermie, de l'inappétence et de l'anémie ; certains sujets présentaient de l'hémoglobinurie et de l'ictère. La guérison des malades survint en 2 à 3 semaines, sans traitement.

Sur toutes les préparations, les hématozoaires, et en particulier *P. bigeminum* et *B. berbera*, étaient extrêmement rares.

Le caractère équivoque des symptômes, le taux très réduit de l'infestation globulaire, ainsi que l'apparition de la morbidité pendant l'hiver, ne plaident pas en faveur d'accès aigus de piroplasmose vraie et de babesiellose — on ne saurait mettre en cause *Th. mutans*, non pathogène. Il est vraisemblable qu'il s'agissait de rechutes parasitaires provoquées par une affection intercurrente.

En résumé, nous connaissons actuellement au Levant 3 piroplasmes pathogènes du bœuf (*Anaplasma marginale*, *Babesiella berbera* et *Piroplasma bigeminum*) et un hématozoaire inoffensif (*Th. mutans*). Nous ne possédons pas de renseignements sur le pouvoir pathogène de la souche syrienne de *P. bigeminum*. Par contre, nous avons observé un cas d'anaplasmose et quelques accès aigus de babesiellose.

Les observations précédentes, jointes à celles que nous avons faites depuis deux ans, montrent la fréquence des « sorties parasitaires » de *B. berbera* chez les bovins du pays, par rapport aux accès authentiques. La même constatation s'applique, du reste, à la plupart des piroplasmes des autres espèces, vis-à-vis des races autochtones.

Laboratoire Vétérinaire des Troupes du Levant.

L'IMMUNISATION DES BOVIDÉS CONTRE LA TRYPANOSOMIASE

Par R. Van SACEGHEM

Sous les Tropiques, la trypanosomiase animale constitue une bien grave affection qui, dans certaines régions, s'oppose à tout élevage. L'effort que les Services vétérinaires des différentes colonies ont fourni pour lutter contre la trypanose, n'a donné jusqu'ici que des résultats partiels.

C'est que les bovidés même guéris après traitement ne possèdent aucune immunité et peuvent donc toujours se réinfecter. L'éleveur qui réside dans une région à trypanosomiase est donc obligé à être continuellement sur ses gardes. Comme le microscope constitue le seul moyen pratique pour déceler l'affection et que les examens microscopiques de préparation de sang et de suc ganglionnaire peuvent être négatifs, alors que l'animal est pourtant infecté, il faut, pour s'assurer de l'existence ou de la non existence du mal, procéder à des examens microscopiques répétés. Cela complique énormément la mise en œuvre des moyens curatifs et prophylactiques et rend la lutte contre la trypanosomiase très souvent décourageante.

Il y a plus de vingt ans que je vis les difficultés que comporte cette lutte et que je m'efforce de trouver, au problème, une solution pratique. Dès 1922 (1) j'ai publié une série d'études sur la Sérothérapie des Trypanoses. Ces recherches méritent d'être reprises car la

sérothérapie est capable de donner des résultats dans les trypanoses. Ces recherches m'avaient permis de déterminer, dès 1922, l'état actuellement connu sous le nom de prémunition. J'écrivais en 1922 ce qui suit : « Cet état est caractérisé par la production d'anticorps qui n'arrivent pas à détruire les trypanosomes, mais agissent sur le pouvoir reproducteur des trypanosomes qu'ils limitent par la formation d'un anticorps que j'ai nommé antérieurement Pouvoir Empêchant ».

Il y a quelques années, une idée maîtresse m'a incité à faire de nouvelles recherches en vue d'obtenir l'immunisation contre la trypanosomiase, en prenant une toute nouvelle orientation. Cette idée peut se résumer comme suit : La trypanosomiase inoculée, ou une infection naturelle, doit donner lieu, dans le tout jeune âge, à une affection bénigne qui confère une immunité. Pourquoi ? Tous les protistes pathogènes propagés dans la nature par des diptères ou acariens hématophages déterminent une infection mortelle pour l'adulte, alors que, chez les jeunes, ils ne donnent lieu qu'à une infection bénigne qui passe parfois même inaperçue et qui laisse après elle une prémunition, parfois même une vraie immunité, tout au moins contre la souche qui a donné la première infection.

Il n'y a vraiment aucune raison pour que la trypanosomiase fasse exception à cette règle générale. C'est d'ailleurs ce que l'expérience et l'observation confirment.

Dans une première note parue dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* (2), j'ai relaté des expériences qui ont établi qu'une souche cobaye ou lapin de *T. congolense*, inoculée au veau, produit chez cet animal une infection qui n'a aucune répercussion fâcheuse sur l'état général de l'animal, ni sur son développement.

Dans une seconde note parue dans le *Bulletin agricole du Congo belge* (3), j'ai confirmé la conclusion suivante : lorsque l'on inocule à un veau de moins d'un mois, une souche de *T. congolense* passée sur cobaye, l'on infecte très facilement le veau qui, après quelques jours, présente de nombreux trypanosomes dans le sang. Après quelques mois d'une infection chronique, l'on constate que les trypanosomes se font de plus en plus rares. L'on arrive à un moment où l'on n'en trouve plus et où le sang de ces veaux n'est même plus infectant. Pour arriver à ce résultat, il faut six mois ou parfois plus suivant les individus.

Ces animaux d'expérience placés dans les meilleures conditions d'infection naturelle ne s'infectent plus. Réinoculés expérimentalement avec une souche bovine de *T. congolense*, ils ne prennent plus l'infection. Je fais remarquer que je n'ai pu faire des expériences que dans une région où la trypanose est propagée non par

des glossines mais par des stomoxes. Il serait souhaitable que des auteurs cherchent à obtenir les mêmes résultats dans des régions à glossines.

Nous avons des animaux en expérience depuis quatre ans ce qui nous permet d'avoir une opinion et de conclure.

Conclusions

Lorsque l'on inocule, à un veau de moins d'un mois, une souche de *Trypanosoma congolense* passée sur cobaye ou lapin, on arrive à donner à cet animal une trypanose qui dure plusieurs mois, sans gravité, et qui guérit naturellement en laissant une réelle immunité.

Je fais remarquer que le passage de la souche sur petits animaux de laboratoire a pour but non d'affaiblir la virulence mais d'éliminer, lors de l'inoculation, des maladies que l'on transmettrait inévitablement si l'on utilisait le sang de bovidés adultes (piroplasmoses, etc...).

Bibliographie

(1) *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXVI, p. 515; t. LXXXVI, p. 981; t. LXXXVII, p. 170.
(2) *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVII, p. 170.
(3) *Bull. Agric. du Congo Belge*, t. XXVII, n° 1, p. 47.

MORPHOLOGIE ET DISPOSITION DES STIGMATES RESPIRATOIRES CHEZ LES LARVES HEXAPODES DES *IXODIDÆ*

Par L. DELPY

La plupart des auteurs qui ont étudié les *Ixodidæ* dans leur ensemble déclarent que les larves hexapodes de ces arachnides ne possèdent pas de stigmates respiratoires.

Bonnet (1907, page 148) écrit que « chez les larves, le système respiratoire n'est pas différencié et que les échanges gazeux se font uniquement par la peau, comme chez tous les astigmates ». D'après Neumann (Tierreich, page 7), « les stigmates manquent à la larve, sauf dans *Rhipicephalus annulatus* », etc., etc. Il est d'ailleurs probable que, si Neumann admet cette exception en faveur de *Boophilus annulatus* Say, ce n'est pas à la suite d'une observation per-

sonnelle, mais bien parce que SALMON et STILES en 1902, puis BANKS, en 1904, avaient expressément signalé l'existence de deux et parfois trois paires de stigmates respiratoires chez la larve de *Boophilus annulatus*.

STILES, en 1910, et ZEBROWSKY, en 1926, ont vu et même figuré de façon sommaire les stigmates de la larve de *Dermacentor variabilis* (Say, 1821). Néanmoins, il reste communément admis à l'heure actuelle que les larves d'*Ixodidæ* ne possèdent pas de stigmates.

Nous avons repris l'étude de cette question, importante à plus d'un titre, sur les larves de quelques espèces de tiques étudiées en élevage artificiel depuis plusieurs années dans ce laboratoire, et nous donnons ici le résumé des observations faites sur *Hyalomma dromedarii* Koch, *Hyalomma impressum* Koch, *Boophilus annulatus* Say, *Rhipicephalus bursa* Can. et Fanz., *Hæmaphysalis cinnabarina punctata* Can. et Fanz. Les larves de ces diverses espèces possèdent des stigmates dont nous avons étudié la structure, le nombre et la disposition.

I. — Structure.

Le *pore*, long de 5 à 8 μ, est ovale et s'ouvre en surface dans un épaississement tégumentaire non chitineux. Il est muni d'un fragile pavillon quadrangulaire. L'*atrium*, situé en partie dans le tégument et en partie dans les tissus sous-jacents, est piriforme. Sa hauteur est d'environ 15 μ, sa plus grande largeur (à la base) est également de 15 μ. La base est percée d'un petit orifice dont nous n'avons pu exactement définir les connexions profondes : s'il existe des trachées elles sont rudimentaires et fort peu visibles. A mi-hauteur des fortes parois de l'*atrium* sont insérées deux valvules, conformées et assemblées comme le système valvulaire mitral du cœur des mammifères. Le sommet de la mitre est dirigé vers l'extérieur et l'ensemble constitue visiblement un appareil obturateur susceptible de s'opposer à la pénétration des gaz et des liquides. Il n'est pas douteux que cet appareil permette la fermeture hermétique de l'*atrium*, et c'est sans doute grâce à lui que les larves peuvent résister impunément à une immersion prolongée.

II. — Nombre et disposition.

Le nombre et la disposition des stigmates, constants chez les divers spécimens d'une même espèce, varient d'un genre à l'autre et, dans une moindre mesure, d'une espèce à l'autre.

Nous classons les stigmates en deux groupes : groupe coxal (ou thoracique) et groupe abdominal.

1. *Groupe coxal.* — Dans les six espèces étudiées, il existe trois paires de stigmates coxaux, soit un stigmate en arrière de chaque hanche. Normalement, le pore de la première paire est marginal, tandis que celui des deux autres paires est ventral.

La troisième paire présente des variations génériques intéressantes : Chez *Hæmaphysalis cinnabarina punctata*, ces stigmates sont semblables à ceux des paires I et II, c'est-à-dire simples. Chez les *Hyalomma* et chez *Rhipicephalus bursa*, la plaque stigmatique est allongée transversalement et il existe deux pores. Le pore situé vers le bord du corps est normal et s'ouvre dans un *atrium* normal. Le pore situé vers le milieu du corps est bien plus petit, vaguement circulaire et s'ouvre dans un *atrium* atrophié, en doigt de gant. Les axes des deux *atriums* sont divergents. Chez *Boophilus annulatus*, il existe deux stigmates nettement séparés et, dans certains cas, éloignés de 8 à 10 μ. Le stigmate périphérique est normal, l'autre est rudimentaire.

Nous verrons plus bas que chez *Hæmaphysalis cinnabarina punctata*, il existe une paire de stigmates abdominaux, à pore dorsal, qui sont relativement voisins de la hanche III. Ces stigmates n'existent pas chez les *Hyalomma* ni chez *Rhipicephalus bursa*, il est donc possible qu'ils soient représentés, dans ces espèces, par les stigmates rudimentaires plus ou moins annexés à la troisième paire coxale.

2. *Groupe abdominal.* — Chez *Hyalomma impressum* et chez *Rhipicephalus bursa*, il existe une seule paire de stigmates abdominaux, situés dans la zone des festons et dont le pore est marginal.

Chez *Hyalomma dromedarii*, ces stigmates sont *dorsaux* et situés à environ 100 μ du bord, à hauteur de l'avant-dernier feston.

Chez *Hæmaphysalis cinnabarina punctata*, nous trouvons quatre paires de stigmates abdominaux, soit, d'avant en arrière :

2 stigmates *dorsaux* situés à hauteur du dernier feston, à 20-30 μ du bord (Dorso-périphériques).

2 stigmates *ventraux* situés à environ 50 μ de part et d'autre de l'anus (anaux).

2 stigmates *dorsaux* situés à environ 50 μ du bord postérieur, et à environ 50 μ de part et d'autre de l'axe longitudinal du corps (Dorso-paramédians).

2 stigmates *marginaux* dont le pore s'ouvre sur le bord postérieur du premier feston situé à droite et à gauche du feston médian (Postéro-marginaux).

La disposition de ces stigmates abdominaux, particulièrement chez *Hæmaphysalis cinnabarina punctata*, vient appuyer les théories émises au cours des dernières années, notamment en Allemagne (P. Schülze), sur la métamérisation primitive des *Ixodidæ*.

Service des Recherches vétérinaires de l'Empire Iranien.

BIOLOGIE D'UNE ARAIGNÉE DOMESTIQUE DU SÉNÉGAL : *PLEXIPPUS PAYKULLI* (AUDOUIN)

Par Maurice MATHIS

Cette petite araignée, très commune à Dakar, dans toutes les maisons, se tient tapie dans les encoignures des fenêtres, à l'affût des mouches qui viennent butter contre les vitres. Elle fut décrite jadis à Java sous le nom suggestif de *Salticus culicivorus* par



Fig. 1. — *Plexippus pagkulli*, femelle. Grossi 2 fois et demie. D'après Lucien Berland.

Doleschall ; en 1933 C. Mathis et L. Berland (1) attirent de nouveau l'attention des biologistes et des hygiénistes sur cet hôte des maisons, en raison du rôle qu'elle peut jouer dans la lutte contre

(1) C. Mathis et L. Berland. *C. R. Acad. des Sciences*, t. 197, p. 271, juillet 1933.

la fièvre jaune, en dévorant les Stégomyia (*Aëdes ægypti*) gorgés de sang.

Le nombre des araignées observées et élevées en captivité étant relativement restreint, une douzaine tout au plus, d'après le magistral ouvrage de L. BERLAND (1), nous nous sommes attachés à observer cette Arachnide et à déterminer les points inconnus de sa biologie. Les résultats de notre élevage s'échelonnent sur une durée de 15 mois environ ; ils ont été acquis sur place à l'Institut Pasteur de Dakar et à l'Institut Pasteur de Paris.

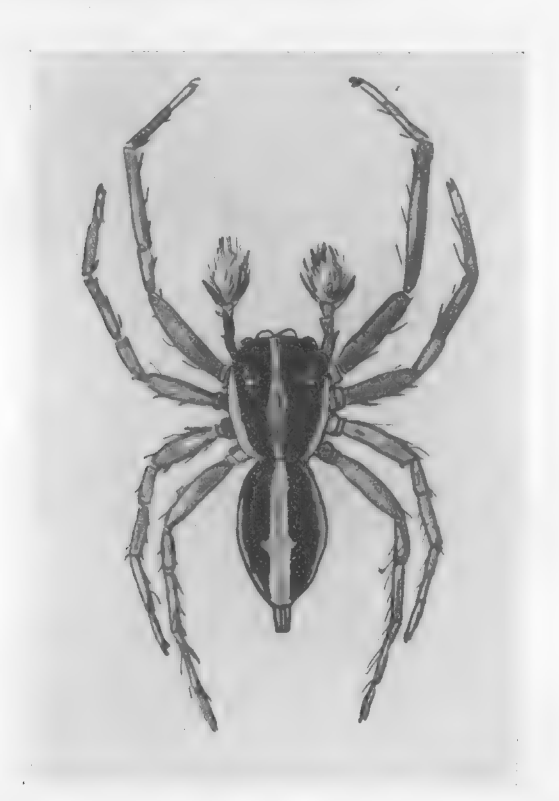


Fig. 2. — *Plexippus paykulli*, mâle. Grossi 2 fois et demie. D'après LUCIEN BERLAND.

MATÉRIEL ET TECHNIQUE. — Nous avons capturé nos araignées dans les différents bâtiments de l'Institut Pasteur de Dakar ; à cette occasion, nous avons remarqué que, très peu de jours après nos chasses, de nouvelles araignées s'installaient dans les gîtes vides.

(1) L. BERLAND. Les Arachnides (Scorpions, Araignées, etc.). *Encyclopédie entomologique*. Paul Lechevalier et fils. Editeurs, 1932.

Il ne semble pas que le nombre des individus diminuât sensiblement. Les gîtes de captures constituent probablement des zones particulièrement favorables à une chasse fructueuse. Les mâles ont été capturés, la plupart du temps, en dehors de tout nid.

La technique consiste à isoler les individus dans des tubes de verre de 10 cm. de hauteur sur 5 cm. de diamètre, fermé d'un côté par du tulle, de l'autre par un bouchon. Plusieurs individus adultes, mis dans le même tube, ne tardent pas à s'entre-dévorer et une seule araignée demeure vivante. Le cannibalisme est constant dans cette espèce, comme dans presque tout l'ordre des Arachnides. Dans nos tubes les *Plexippus paykulli* vivent parfaitement et tissent un nid, dans l'angle formé par le verre et le bouchon.

Nourriture. — Elle consiste en proies vivantes que l'on introduit par un trou percé au centre du bouchon et obturé par un coton cardé. Nous avons nourri nos araignées avec des mouches adultes élevées en captivité, *Lucilia cuprina* (1), des *Sarcophaga hæmorroïdalis* et des moustiques gorgés de sang, *Aëdes œgypti*. Si les araignées peuvent jeûner plusieurs semaines, elles n'en manifestent pas moins un appétit insatiable, dès qu'on leur donne des proies à dévorer. Du 8 mars 1937 au 15 avril 1937, les 13 araignées suivantes ont dévoré respectivement :

N° 1, femelle. .	24	*L. cuprina*,	9	*S. hæmorroïdalis*,	5	*A. œgypti*
N° 2, mâle . .	27	—	7	—	0	—
N° 3, mâle . .	26	—	0	—	8	—
N° 4, femelle. .	33	—	3	—	5	—
N° 5, mâle . .	33	—	2	—	5	—
N° 6, femelle. .	28	—	6	—	6	—
N° 7, femelle. .	30	—	6	—	5	—
N° 8, femelle. .	3	—	2 morte le 12 mars 1937.			
N° 9, femelle. .	33	—	7	—	0	—
N° 10, femelle. .	31	—	6	—	5	—
N° 11, mâle . .	29	—	4	—	0	—
N° 12, femelle. .	15	—	4	—	0	—
N° 13, femelle. .	36	—	0	—	0	—

En résumé, pour un groupe de 12 araignées, nous avons fourni 345 *L. cuprina*, 54 *S. hæmorroïdalis* et 40 *A. œgypti*, soit une moyenne de 35 proies vivantes en 5 semaines.

Dans une deuxième série d'expériences, comportant 9 araignées, nourries du 27 mai 1937 au 7 juillet 1937, nous avons donné par araignée une moyenne de 20 *L. cuprina* et 6 *S. hæmorroïdalis*.

Les petites araignées, après leur deuxième mue, qu'elles accomplissent sans prendre de nourriture, sont très agiles, mais incapables de maîtriser une mouche ; par contre, elles attaquent les mous-

(1) M. Mathis. *Bull. Soc. path. exot.*, t. 30, janvier 1937, p. 42.

tiques gorgés de sang avec une rapidité extraordinaire et ne tardent pas à les immobiliser définitivement, après leur avoir planté leurs mandibules dans l'abdomen. Cette paralysie progressive des proies est due très certainement à un venin, mais nous n'avons pas eu les moyens de le mettre en évidence. Le spectacle d'une petite araignée, attaquant un moustique est saisissant, en considération de la petitesse du chasseur par rapport au volume de la proie, on pourrait assimiler l'araignée à un chat attaquant une vache et l'emportant dans ses crocs.

Nous avons eu l'occasion de mettre une Réduve hématophage de l'Amérique du Sud au stade larvaire (*Rhodnius prolixus* obligeamment donné par le Professeur Brumpt) en présence d'une araignée, elle fut immédiatement attaquée et dévorée.

Accouplement. — Nous avons assisté plusieurs fois à la danse nuptiale de cette espèce, danse très bien observée et décrite par L. Berland. La femelle étant bien nourrie les jours précédents, nous n'avons pas observé, dans ce cas, de cannibalisme tout au moins quelques minutes après l'accouplement, car nous avons toujours enlevé le mâle très peu de temps après.

Pontes. — La femelle effectue sa ponte dans un nid, qu'elle tisse avec soin, et surveille les œufs jusqu'à leur éclosion. Ces pontes s'observent tout le long de l'année, avec une augmentation au moment de la saison chaude et pluvieuse. Nous avons eu des femelles effectuant une ponte tous les mois, quelques-unes ont donné deux pontes à une semaine d'intervalle; une d'entre elle a pondu trois fois à dix jours d'intervalle. Des observations plus nombreuses permettront une détermination approximative de la fécondité de l'espèce. Cette fécondité est incontestablement liée à la nutrition, car des femelles mises à jeûner ne pondent plus du tout.

Le nombre des œufs est variable, nous avons compté des pontes de 44, 55 et 24 œufs. D'une couleur laiteuse ils sont de la grosseur d'une tête d'épingle; ils pèsent environ 0 mmg. 128 (10 mmg. pour 78 œufs.)

Eclosion. — Les jeunes naissent dans la semaine qui suit la ponte à la température de 25-30° C., de moyenne. Il peut y avoir des écarts assez considérables :

Ponte du	17 mars 1937.	Eclosion	23 mars. .	6 jours.
»	17 »	»	25 » . .	8 »
»	31 mai 1937.	»	14 juin . .	14 »
»	23 avril »	»	7 mai . .	15 »

Vers le 15e jour après leur naissance, les jeunes muent une première fois, et 48 heures plus tard une deuxième fois, sans prendre la moindre nourriture. A ce moment ils sont capables d'attaquer une proie vivante, en particulier un moustique.

Croissance et longévité. — La croissance étant fonction de l'alimentation peut être très rapide ou très ralentie. D'après nos observations, encore incomplètes, la taille adulte doit s'obtenir en trois à quatre mois. Cette obligation de fournir fréquemment aux araignées des proies vivantes nécessite la constitution d'élevage de diptères que l'on ne peut entretenir qu'en y apportant beaucoup de temps et de soins.

La longévité de ***Plexippus paykulli*** doit être de plusieurs années. Nous conservons actuellement une araignée vivante depuis plus de 15 mois capturée à l'état adulte ; elle ne semble pas présenter les moindres signes de vieillesse.

Transport et acclimatation. — Le transport des araignées adultes est extrêmement facile, en raison de leur résistance au jeûne qui peut être de 3 à 4 semaines.

Des jeunes mis en liberté dans notre laboratoire à Paris sont allées se loger dans les embrasures des fenêtres et elles sont toujours vivantes, sans que nous ayons eu besoin d'en prendre soin.

Conclusions. — Nous avons pu élever en captivité, pendant plus d'une année, l'araignée domestique du Sénégal, ***Plexippus paykulli***, et obtenir plusieurs dizaines de pontes. Les jeunes se sont développés normalement et nous avons obtenu quelques adultes. Au cours de nos recherches, nous avons pu vérifier expérimentalement, le goût prononcé de cette espèce pour les moustiques et notamment les femelles d'*Aedes œgypti* gorgées de sang. Cette particularité biologique avait amené C. Mathis et L. Berland à préconiser l'élevage de cette arachnide pour la lutte contre la fièvre jaune. Nous venons de montrer que cet élevage était possible et, si on le désirait, on pourrait obtenir des milliers d'araignées qu'on pourrait mettre en liberté dans les habitations, pour faire la chasse aux moustiques domestiques comme les *Stegomyia* et aux mouches ; nous pensons que ce procédé biologique rendrait des services dans la prophylaxie de la fièvre jaune.

Instituts Pasteur de Dakar et de Paris.

MÉMOIRE

LA LUTTE ANTIPLASMODIALE. SES BASES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET SOCIALES. SES DIRECTIVES GÉNÉRALES.

Par Ph. DECOURT

Il est peu de maladies dont l'épidémiologie soit aussi variable que celle du paludisme, il est aussi peu de maladies dont l'influence sur la vie sociale soit aussi grande.

A une maladie qui se présente sous des aspects aussi dissemblables, dont l'expansion est liée à tant de facteurs divers, il ne peut être question d'opposer des méthodes fixes.

Nous savons combien chaque malariologue est, à juste titre, jaloux de son expérience personnelle, acquise grâce à une longue étude sur place du problème local et combien est criticable l'attitude de celui qui paraît vouloir généraliser sa propre expérience du paludisme.

En outre, si l'on met à part le programme des grands travaux qui répondent à des problèmes économiques autant que sanitaires et dont l'action est obligatoirement réservée à des étendues de terrains limitées, la lutte antipaludique ne peut pas se fixer un programme précis à l'avance. Mais sur le terrain mouvant de la lutte antipaludique, où les problèmes se renouvellent continuellement sans jamais être identiques, il ne faut cependant pas compter sur l'empirisme seul, pas plus qu'il ne faut espérer faire œuvre utile en divisant le problème à l'infini pour trouver une solution facile à chaque point particulier.

Aussi, avant d'aborder l'étude des *techniques* dont la valeur reste toujours locale, est-il nécessaire de préciser l'*esprit* avec lequel devront être résolus les problèmes perpétuellement renouvelés que pose la lutte antipaludique.

Nous verrons ainsi se dégager les directives générales de la lutte antiplasmodiale. Pour les exposer nous serons souvent amenés à rappeler des notions qui pourront paraître bien banales à des mariologues. On voudra bien nous en excuser en songeant qu'elles

représentent un choix parmi beaucoup d'autres et que ce choix, mûrement réfléchi, a été fait en fonction directe de l'importance que nous attachons à ces notions dans la conduite de la lutte antiplasmodiale.

Notion du « taux limite de bénignité ».

La gravité du paludisme individuel varie beaucoup avec la gravité de l'endémie ou de l'épidémie régnant à l'époque dans la région. Il semble que l'hématozoaire possède, au même titre qu'un microbe, un pouvoir pathogène plus ou moins grand et d'autant plus élevé que la souche se transmet plus rapidement d'un sujet à l'autre. Les variations de virulence des souches plasmodiales n'ont pas encore, à notre connaissance, été l'objet de recherches systématiques. Mais il est une constatation banale pour les épidémiologistes : au-dessous d'un certain taux d'impaludation, le paludisme reste une maladie bénigne qui n'entraîne pas de grosses conséquences sociales ; mais au delà, lorsque l'endémie ou l'épidémie s'accroît, le paludisme devient une maladie dangereuse tant au point de vue social que médical. Cette gravité s'extériorise de plusieurs façons :

1° *la mortalité par paludisme*, nulle dans les endémies ou les épidémies bénignes, apparaît et l'on commence à observer les formes graves de la maladie : accès pernicieux, fièvres bilieuses hémoglobinuriques, etc. ;

2° *la vie économique* se ralentit. Ce phénomène est très sensible dans les campagnes où les malades ne peuvent plus soigner leurs cultures ou n'ent ont plus le goût ;

3° *le taux des naissances* diminue (1).

Pour la commodité de la discussion nous désignons par « *taux limite de bénignité* » le taux d'impaludation au delà duquel commencent à apparaître les signes de gravité indiqués plus haut et dont les plus immédiatement visibles sont la mortalité et les formes pernicieuses.

Ce « taux limite de bénignité » varie avec de nombreux facteurs tels que la sous-alimentation, les phénomènes météorologiques, le degré moyen de l'immunition dans le pays. Aussi est-il très difficile de donner des chiffres. Pourtant il nous paraît possible de dire, à titre d'indication, que dans une population à faible immunition, le taux limite de bénignité correspond sensiblement à un index plasmodique de 30 o/o.

(1) On trouvera des documents démonstratifs sur ce sujet dans la thèse de Charles Henry.

Le but de l'hygiéniste doit donc être de faire baisser le plus rapidement possible le nombre des porteurs de parasites au-dessous de ce taux. Dans la pratique il devra même s'efforcer de faire baisser les index plasmodiques à un taux inférieur à 20 0/0 et maintenir l'hypertrophie splénique moyenne au dessous de 1,5 (quotation italienne et tunisienne). Cela lui permettra non seulement d'obtenir un assainissement plus parfait, mais de garder une marge de sécurité suffisante pour le cas où des facteurs favorisant le développement du paludisme apparaîtraient brusquement : poussée anophélienne inattendue, — arrivée de populations impaludées important des nouvelles souches parasitaires virulentes dans le pays, — phénomènes météorologiques provoquant des rechutes nombreuses.

Dans les populations fortement immunies, le « taux limite de bénignité » correspond évidemment à des index plasmodiques et splénométriques beaucoup plus élevés.

Ne pouvant pas aborder maintenant le problème complexe de l'immunition, nous nous bornons à insister sur l'importance de ce taux limite dans la lutte antiplasmodiale (1).

Notion des « centres de virulence ».

On sait combien le paludisme peut varier, dans un même pays, d'une région à l'autre. Dans certaines zones plus ou moins étendues le paludisme est beaucoup plus répandu et fréquent que dans les autres régions.

En outre, le plus souvent à l'intérieur de ces zones mais parfois en dehors d'elles, il existe des territoires beaucoup plus localisés dans lesquels l'endémie est plus grave que dans les régions immédiatement voisines ; de plus, dans les pays où la gravité du paludisme varie beaucoup d'une année et d'une saison à l'autre comme dans les pays chauds et secs du type méditerranéen, ces territoires sont le siège d'une endémie beaucoup plus constante qu'ailleurs. C'est à eux que nous avons attribué l'expression « centres de virulence », par opposition aux régions qui les entourent et dans lesquelles le paludisme trouve des conditions moins favorables de développement.

(1) Poussés par des préoccupations du même ordre, SICAULT et MESSERLIN se sont efforcés d'établir un test permettant de prévoir la gravité du paludisme dans une région. Ils ont ainsi établi un « index endémique » $I = \frac{Ag}{IS}$, A indiquant le nombre d'anophèles gorgés par habitant, g le taux des gamétocytifères, IS l'index splénométrique. Nous nous proposons de revenir sur cette question très importante, mais dont la discussion dépasserait le cadre de ces mémoires.

Bien que nous ne puissions pas nous étendre longuement ici sur ce point, il nous paraît indispensable de différencier nettement les deux notions épidémiologiques que nous venons de rappeler (1). Bien que les causes déterminantes d'une endémie soient complexes, les zones d'endémie élevée correspondent à des conditions *climatologiques* particulières. Leur étendue est à l'échelle de la province. Par exemple, en Tunisie : le Cap Bon, le Sahel, la Kroumirie, la région montagneuse du Haut Tell et des Hautes Steppes.

Les « centres de virulence », par contre, correspondent beaucoup moins à des conditions climatologiques particulières qu'à des *accidents locaux de la géographie physique ou du peuplement humain*. Leur étendue est très variable mais toujours beaucoup plus restreinte que celle des zones endémiques, très souvent même à l'échelle du village.

Fait curieux, il n'est pas rare que ces « centres de virulence » correspondent à des points normalement inhabités mais où passent momentanément, soit isolément, soit en groupe, les habitants venus d'autres régions : terrains de culture éloignés des habitations individuelles et sur lesquels le paysan doit camper à certaines saisons (telle la région d'El Aouaria, à l'extrémité du Cap Bon) — marécages où l'on vient pêcher ou couper des joncs (rappelons à ce propos l'exemple des 130 vanniers venus s'impaluder près d'une lagune aux environs de Menzel-Horr cités dans les expériences de 1935 de Menzel Temime) — gués ou points d'eau fréquemment utilisés, etc.

Rappelons aussi que si les « centres de virulence » sont surtout fréquents dans les zones d'endémie élevée, ils ne sont pas rares en dehors d'elles. Nous n'en citerons que deux exemples, l'un en région sèche : l'Oasis de Ghoum-Rhassen dans la région saharienne peu impaludée des Matmata dans le Sud Tunisien ; l'autre en région tropicale humide : le piton de Nui-Baden, cité précédemment, dont le paludisme grave contraste avec l'impaludation bénigne du delta cochinchinois qui l'entoure.

En individualisant ainsi ces « centres de virulence », nous désirons marquer leur importance épidémiologique. En effet :

1° ils conservent des souches parasitaires spécialement dangereuses ;

2° ils entretiennent un paludisme actif pendant une grande partie des périodes interépidémiques ;

3° ils déterminent dans une grande mesure le paludisme des régions voisines et même de certaines contrées lointaines.

(1) Il faut noter, toutefois, qu'elles sont surtout valables pour les régions chaudes et sèches, bien qu'elles puissent être étendues dans une certaine mesure aux régions tropicales.

Leur action épidémiologique à distance est d'autant plus grande que ces centres représentent le lieu de convergence de « faits de mouvements » humains plus importants.

Nous verrons que le traitement de ces « centres de virulence » constitue un des points principaux de la lutte antiplasmodiale (1).

Types de collectivités.

La lutte antiplasmodiale s'adresse à des collectivités de types différents auxquels elle doit s'adapter.

a) Le malariologue peut s'efforcer de protéger une *collectivité globale*, son but étant de lutter contre le paludisme dans un pays entier, soit afin d'arrêter une endémie ou une épidémie en pleine évolution, soit afin d'empêcher le développement d'une épidémie naissante ou prévue pour une saison déterminée.

Il peut aussi restreindre son effort à la protection de ce que nous avons déjà appelé une *collectivité autonome*, entendant par là une collectivité partielle et délimitée, telle qu'une garnison militaire, un chantier, une exploitation agricole, enclavée au milieu d'une population que le malariologue renonce à protéger au moins momentanément, mais dont le paludisme réagit sur la collectivité traitée.

b) Certaines populations peuvent être facilement *disciplinées* : on comprend que l'application des méthodes prophylactiques qui nécessite le concours de la population en est singulièrement facilitée, et pourquoi presque toutes les expériences de prophylaxie collective réalisées jusqu'à ces dernières années l'ont été sur des collectivités disciplinées. C'est le cas des grandes plantations, de l'armée, des agglomérations industrielles ou minières, et, d'une façon générale, des collectivités autonomes.

Mais si l'on veut tenter une lutte antipaludique sur une région étendue, on se trouve placé devant des populations libres. La difficulté du problème s'en trouve doublement aggravée ; il faut tenir

(1) Citons-en comme exemple l'expérience de MENZEL-TEMINE : les habitants des quartiers situés au milieu de l'agglomération urbaine, surtout artisans et commerçants, s'impaludent dans les jardins et les champs qu'ils vont cultiver un ou deux jours par semaine dans des « centres de virulence » représentés par des jardins ou des champs normalement inhabités situés près d'un marécage très paludigène ; les habitants des quartiers périphériques habitent au contraire à proximité des jardins qu'ils cultivent et s'impaludent sur place. Désirant observer l'action à distance de l'assainissement, nous avons, en collaboration avec CH. MARINI et CH. HENRY, traité la campagne voisine gravement impaludée en laissant l'agglomération entière de MENZEL-TEMIME en dehors de la zone traitée. Nous avons effectivement pu constater la disparition presque totale du paludisme dans les quartiers centraux, alors que le paludisme persista dans les quartiers périphériques de l'agglomération.

compte d'un certain nombre de facteurs psychologiques que nous indiquerons plus loin et bien souvent neutraliser l'action épidémiologique désastreuse de nombreux « faits de mouvements ». Mais le problème, pour être plus difficile à résoudre, n'en reste pas moins le plus important, celui qui mérite le plus les efforts gouvernementaux et scientifiques. *La lutte antipaludique en population libre constitue la pierre de touche des méthodes prophylactiques.* En tous cas le but principal de nos recherches a toujours été la solution de ce problème.

Dans des régions rurales où le paludisme est le plus répandu et le plus grave, le peuplement humain peut être *dense* (type : les populations de la Côte annamitique) ou *clairsemé* (type : les populations entourant le Lac Kelbia en Tunisie).

d) La population peut être *stable* ou *mobile.*

L'angle social

Avant d'aborder la lutte antipaludique il faut toujours se rappeler qu'elle doit être examinée tout d'abord sous l'angle social. Il en découle plusieurs conséquences.

D'habitude, lorsque le médecin propose un traitement, on proportionne la dépense à l'effort thérapeutique nécessaire. Mais ce qui est possible sur le plan individuel l'est rarement sur le plan collectif. Sur leurs territoires européens, les Italiens proportionnent leurs dépenses aux nécessités d'une bonification que le gouvernement veut totale quel qu'en soit le prix ; la compagnie américaine, concessionnaire du Canal de Panama, a également proportionné son effort financier aux nécessités d'un assainissement portant sur une bande riveraine de quelques kilomètres de largeur. Mais nous avons vu en analysant précédemment le prix de revient des bonifications italiennes qu'une telle politique est impossible à réaliser sur les vastes espaces coloniaux. A sa base, la lutte antipaludique repose sur un facteur financier qu'elle ne peut éluder : à l'inverse de la médecine individuelle elle doit s'efforcer d'obtenir un résultat maximum pour une dépense déterminée non par les nécessités idéales de l'hygiène, mais par les possibilités budgétaires du Gouvernement. Il en résulte que le *but immédiat de la lutte antipaludique est moins de supprimer totalement l'affection là où elle reste bénigne, que de la rendre bénigne là où elle est grave.*

Dans ce domaine comme dans tant d'autres touchant la vie sociale, il faut donc établir un *programme immédiat* pour améliorer rapidement les situations les plus dangereuses, puis envisager

un *programme à long terme*, fixant le but général à atteindre, les étapes successives de l'action envisagée, leurs priorités relatives d'après l'urgence des problèmes à résoudre.

Les directives générales de la lutte antiplasmodiale.

Lorsque nous avons donné la définition de l'expression « lutte antiplasmodiale », nous avons fait remarquer que la lutte antipaludique était presque toujours très parcellaire, et que l'on n'avait jamais tenté une lutte antiplasmodiale sur une vaste échelle dans des pays d'endémie élevée. Aussi a-t-on cherché bien rarement à dégager les directives générales d'une pareille lutte. Nous croyons utile de rappeler brièvement les quelques tentatives faites dans ce sens, à notre connaissance.

Sinton (1), Directeur du Service antipaludique des Indes anglaises, a résumé lui-même son opinion de la façon suivante :

« 1. — Dans les populations où les risques de réinfection sont relati-
« vement faibles, le traitement adopté doit tendre à la guérison radicale
« de l'infection.

« 2. — Dans les populations sujettes à des infections ou à des réinfec-
« tions constantes avec des souches ou des espèces multiples de para-
« sites, il n'y a pas lieu de tenter une guérison radicale ; le traitement
« doit avoir pour but une guérison clinique rapide des accès.

« 3. — Dans des conditions spéciales, lorsqu'il convient de réduire la
« morbidité paludéenne et le degré d'incapacité de la population autant
« que possible pendant une période relativement courte, il y a lieu de
« pratiquer la prophylaxie clinique si les moyens financiers le permet-
« tent. »

La Commission du Paludisme de la Société des Nations envisage dans les rapports qu'elle vient de faire paraître (2) :

1° La prophylaxie *par le traitement des malades* et des porteurs de germes.

2° La *prophylaxie clinique collective* entendant par prophylaxie clinique « la suppression et par suite prévention des faits cliniques et pathologiques de l'infection sans élimination complète de l'organisme causal ».

3° L'« *éradication* » de la maladie, c'est-à-dire la suppression simultanée de tous les porteurs de parasites dans l'espoir de faire disparaître presque brusquement le paludisme d'une région.

Elle conclut à la difficulté de l'éradication en population libre et reste indécise pour les autres méthodes.

(1) Sinton. « Quelques remarques suggérées par le « Troisième Rapport Général de la Commission du Paludisme » sur « La Thérapeutique du paludisme » (*Bulletin Trimestriel de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations*, vol. IV, 1935, p. 726).

(2) *Bulletin de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations*, tome V, nos 5 et 6.

Sigault et Messerlin au Maroc (1) ont récemment rappelé qu'à leur point de vue, le malariologue doit mettre au point :

« 1° un traitement standard local;

« 2° une méthode d'éradication de la maladie;

« 3° une méthode de protection, en temps normal, des enfants en « moindre état de résistance;

« 4° une méthode de protection des populations exposées à des réinfes-« tations multiples et inhabituelles. »

En se basant sur des expérimentations très importantes et en parties inédites, ils concluent que deux cas peuvent se présenter en pratique.

« *Celui d'une collectivité à population prémunie* vivant habituellement en zone d'endémie moyenne ou forte » dans laquelle il suffit de traiter curativement ou prophylactivement les enfants ou les malades qui se présentent aux rassemblements et « *celui d'une collectivité à population non ou insuffisamment prémunie et menacée par une vague d'anophélisme* », dans laquelle ils préconisent la chimioprophylaxie continue suivant la méthode que nousavons proposée.

Missiroli et Mosna en Sardaigne eurent le mérite d'être, croyons-nous, les premiers à tenter l'« éradication » systématique du paludisme en population libre en se basant sur l'action antisporogonique de la plasmochine, découverte par Barber et Komp. Mais leur tentative est restée parcellaire puisque, jusqu'à maintenant, elle a toujours porté sur deux villages dont un seul traité. Des tentatives analogues (« Mass treatment ») en population disciplinée furent faites à la même époque par Wallace en Malaisie, puis, plus récemment par les malariologues indochinois. Enfin, la lutte antiplasmodiale en Espagne a été basée, jusqu'à la guerre sur l'établissement de dispensaires antipaludiques destinés au traitement curatif des malades et des porteurs de parasites.

Au début de notre premier mémoire consacré à la lutte antiplasmodiale, nous avons tenu à souligner l'importance de l'*étendue* sur laquelle la lutte antiplasmodiale est engagée simultanément. Aujourd'hui, nous avons insisté sur la nécessité d'un *programme d'ensemble* pour obtenir un résultat dans un pays entier. Par ailleurs, depuis plusieurs années, nous avons souvent expliqué pourquoi les tentatives d'éradication ne peuvent avoir, à notre avis, qu'un résultat passager dans les zones d'endémie élevée et qu'elles ne peuvent être que décevantes pour la lutte antiplasmodiale, malgré leurs résultats immédiats brillants. Personnellement, nous schématisons les directives de la lutte antiplasmodiale de la façon suivante :

a) *Chimioprophylaxie spécifique des « centres de virulence ».* On supprime ainsi la gravité du paludisme dans ces centres et l'on diminue le paludisme des régions voisines non traitées. A l'abri de la protection ainsi obtenue il faut s'efforcer d'effectuer les travaux de « bonification » compatibles avec les possibilités budgétaires,

(1) Vues nouvelles sur les prophylaxies médicamenteuses du paludisme. *Rivista di Malariologia*. vol. XVI, 1937, fasc. 6, p. 480.

afin de supprimer, ou tout au moins réduire ultérieurement l'intensité de la chimioprophylaxie spécifique.

b) *Chimioprophylaxie spécifique limitée* dans les zones d'endémie moyenne, la prophylaxie étant réservée à certains groupements humains (suivant l'âge, l'espace et la situation géographique) et à certaines périodes courtes déterminées par l'évolution épidémiologique et les possibilités de la lutte antiplasmodiale dans les autres régions.

c) *Barrages sanitaires.* — Ceux-ci sont établis en quelques points choisis d'après la connaissance des « faits de mouvements » humains. Nous reviendrons sur cette question.

d) *Dépistage et thérapeutique curative des malades.* — Ceci correspond aux dispensaires antimalariens du type espagnol et doit être réservé :

1° *aux populations à endémie faible* (au-dessous de 10 à 15 o/o suivant les pays) quelle que soit la densité de la population ;

2° *aux populations rurales denses* quelle que soit la gravité du paludisme (type : certaines populations extrême-orientales) dans lesquelles ni la lutte antianophélienne, ni la chimioprophylaxie spécifique ne peuvent être envisagées pour des raisons budgétaires (1).

e) *Prophylaxie hygiénique.* — Très importante, elle dépend malheureusement moins du médecin que des conditions économiques générales. Pourtant, le rôle du malariologue dans ce domaine peut ne pas être négligeable (2).

Les méthodes de luttes antiplasmodiales et leurs indications respectives demandent une analyse approfondie. Nous entreprendrons cette étude dans un prochain mémoire.

(1) Evidemment dans les cas où une lutte antianophélienne efficace peut être menée sans engager de grosses dépenses, on ne manquera pas de le faire ; mais le cas est rare en population rurale. Par ailleurs la chimioprophylaxie continue en population dense est d'un prix de revient élevé à cause du grand nombre d'habitants, alors que la concentration du peuplement permet une surveillance plus facile de l'état sanitaire et permet d'escompter des résultats appréciables avec des moyens spécifiques plus limités qu'en population clairsemée.

(2) L'établissement de peuplements humains nouveaux dans des régions hyperendémiques doit répondre à des directives particulières que nous indiquerons ultérieurement.

Société des Sciences Médicales de Madagascar

SÉANCE DU 28 DÉCEMBRE 1937

PRÉSIDENCE DE M. FONTOYNONT, PRÉSIDENT.

M. le Médecin Général BLANCHARD assiste à la séance.

ELECTION DU BUREAU POUR 1938

Président : M. FONTOYNONT.
Vices-Présidents : MM. BESSE et POISSON.
Secrétaire Général : M. GIRARD.
Trésorier : M. MILLIAU.
Secrétaire des Séances : M. RAHOERSON.

M. CLOITRE, vice-président sortant, a été nommé à l'unanimité vice-président d'honneur de la Société.

SUR UN CAS DE VOLUMINEUSE TUMEUR CÉRÉBRALE DU LOBE FRONTAL GAUCHE, ASSOCIÉE A UNE CAVITÉ PSEUDO-PORENCÉPHALIQUE DE L'HÉMISPHÈRE DROIT CHEZ UN MALGACHE

Par L. SANNER

Il ne nous a pas été possible de nous procurer des renseignements sur la fréquence des tumeurs cérébrales chez les Malgaches. — *A priori*, en admettant même que cette fréquence soit ici ce qu'elle est en Europe, les observations ne doivent pas être nombreuses, c'est pourquoi nous avons pensé à présenter à la Société un cas de volumineux méningoblastome du lobe frontal dont l'évolution, remarquablement silencieuse, n'empêchait pas, 2 mois avant la mort, le caporal indigène qui en était porteur d'accomplir normalement son service bien qu'il présentât, en plus de sa tumeur, une large cavité kystique de son hémisphère droit,

Observation. — Le caporal Lem..., vieux soldat comptant déjà treize années de service au cours desquelles il n'a présenté que de rares indisponibilités, entre à l'hôpital de Diégo-Suarez le 8 mars 1937 pour crises épileptiformes. L'interrogatoire révèle que le malade a fait le matin même une crise convulsive ayant débuté par des mouvements cloniques d'abord localisés aux bras puis généralisés. Cette crise a été précédée d'une chute et accompagnée de perte de connaissance et d'émission involontaire d'urines. Il n'y a pas eu de morsure de la langue. Le malade présente de la céphalée sans caractères particuliers. L'examen des divers appareils ne révèle rien de notable. Pas de fièvre. La réaction de Vernes dans le sang donne au péréthynol l'indice 1, et à la résorcine l'indice 12. La réflectivité est normale. Un interrogatoire plus poussé permet d'apprendre que le début des crises remonte à un an environ, la crise initiale a été suivie de quelques autres peu intenses passées inaperçues et n'ayant donné lieu à aucune entrée dans les formations sanitaires.

Peu après son admission à l'hôpital mixte, le malade présente une crise légère le 5 mai, dans son lit, et une autre le 20. Son comportement en dehors de ces manifestations épileptiques est absolument normal ; l'excellence de son état général le fait employer à des travaux de jardinage au cours desquels il déploie beaucoup de force et d'adresse. Un épisode cependant attire un instant l'attention sur le psychisme : le malade est l'objet de la part d'une personne résidant dans le voisinage d'une plainte pour attentat aux mœurs ; il se serait livré devant elle dans le jardin de l'hôpital à un geste exhibitionniste. Cependant l'enquête n'ayant pas établi la matérialité des faits, et la plaignante ne jouissant pas d'un grand crédit moral, l'affaire est classée. L'ancienneté des services du caporal Lem.. fait que l'on hésite à le présenter devant une commission de réforme. Il est nécessaire d'avouer qu'à ce moment l'éventualité d'une tumeur cérébrale n'est pas envisagée sérieusement ; on se croit en présence d'épilepsie essentielle. Cependant l'examen du liquide céphalo-rachidien pratiqué un peu plus tard révélera une dissociation albumino-cytologique nette :

Albumine	1 g. 80 par litre
Sucre	1 g. 20 par litre
Leucocytes	1,2 par mm^3

La tension n'est pas prise faute d'appareil de Claude.

Le 2 et le 3 juin, le malade présente des crises. A partir du 4, au lieu de récupérer comme à l'ordinaire sa gaieté et son entrain, il se déclare fatigué et reste couché ; on note qu'il a de la difficulté à se tenir debout et qu'il présente la nuit de l'incontinence d'urines. Le 8 le malade se lève, mais le 10 il présente une autre crise. Le 12 au matin on a la surprise de trouver le caporal plongé dans une torpeur voisine du coma, cependant le réflexe cornéen, les réflexes pupillaires sont conservés, la sensibilité superficielle est abolie. On note de l'inégalité pupillaire (myosis à gauche). L'urée sanguine est à 0 g. 23 par litre. La température s'élève jusqu'à 40° peu avant le décès qui se produit le même jour à 17 heures.

Nous ne nous dissimulons pas les énormes lacunes de cette observation : examen du fond d'œil, radiographie du crâne, tension au Claude, examen neurologique, psychique, sans parler des procédés plus modernes d'exploration, tels que la ventriculographie

par voie crânienne ou lombaire. En réalité, le dénouement a surpris par sa rapidité avant que l'on ait réuni les éléments d'une observation détaillée. Cependant les constatations nécropsiques sont si curieuses et si inattendues qu'à elles seules elles nous ont paru mériter la relation que nous faisons de ce cas, en dépit du caractère incomplet de la partie clinique. — Ces découvertes d'autopsie consistent en :

1° Une volumineuse tumeur du lobe frontal.

2° Une vaste cavité pseudo-porencéphalique ou pseudo-kyste de l'hémisphère droit.

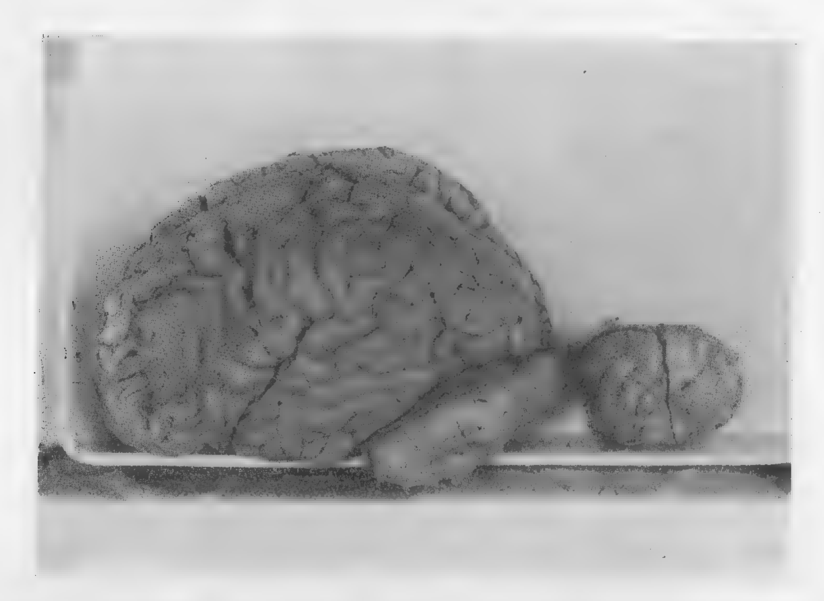


Fig. 1. — La tumeur a été énucléée et posée à côté du cervelet ; on voit l'empreinte qu'elle a laissée dans le lobe frontal.

Autopsie. — Crâne. Après ouverture de la boîte cranienne, on trouve dans l'étage antérieur, au niveau du lobe frontal, une tumeur volumineuse (grosseur d'une petite mandarine) facilement clivable et dont le développement paraît s'être fait à partir des méninges. Cette tumeur adhère de façon étroite à la dure-mère ; à la coupe, elle est constituée par un tissu très dur, dense, d'aspect lardacé. Au-dessous d'elle, les circonvolutions frontales gauches paraissent avoir été simplement refoulées. — Les dimensions exactes sont : diamètre 7 cm., circonférence 21 cm., poids 109 g. — Sur la figure, la tumeur a été énucléée (fig. 1).

Une coupe frontale passant par la tumeur montre la déformation subie par les circonvolutions, les ventricules, les noyaux gris ; cette

coupe révèle en outre l'existence dans l'hémisphère droit d'une cavité dont la section apparaît sous un aspect semi-lunaire. Cette cavité aux parois anfractueuses ne communique pas avec le ventricule latéral, ses dimensions prises sur une coupe sagittale sont de 12 cm. de long sur 2 cm. 1/2 de haut ; elle s'étend suivant le grand axe de l'hémisphère parallèlement au ventricule latéral, un peu au-dessus et en dehors de lui. Il s'agit vraisemblablement d'un de ces faux kystes ou formations pseudo-porencéphaliques dans lesquelles on a quelquefois voulu voir d'anciens foyers d'hémorrhagie ou de ramollissement ayant subi la transformation cavitaire. — En ce qui concerne la tumeur, nous l'avons soumise à l'examen anotomo-pathologique de M. J. Bablet qui a conclu à un méningoblastome d'origine gliale.

On sait que les tumeurs frontales, se développant dans une région considérée comme muette, à distance des grandes voies sensitivo-motrices, des voies optiques, et ne déterminant pendant longtemps qu'une légère hypertension intracrânienne, leurs manifestations sont très discrètes pendant une longue période de leur évolution. Vers la fin, cependant, on voit presque toujours se constituer un syndrome dont les éléments sont, d'après Cl. Vincent :

a) des troubles psychiques ;
b) de l'épilepsie généralisée ou du type Bravias Jacksonien ;
c) une paralysie faciale type central souvent très discrète.

Ceci pour les gliomes. — S'il s'agit d'un méningiome, il peut n'y avoir que des troubles intellectuels avec légère exophtalmie et, à un degré plus marqué, cécité, gâtisme, dysarthrie, anosmie.

Chez notre malade, en dépit du siège de la tumeur à gauche, il n'y a pas eu de troubles de la parole par retentissement à distance sur la région pariétale (pli courbe et cyrus) comme cela se voit quelquefois. Le syndrome psychique était réduit à peu de chose, un certain puérilisme avec euphorie d'ailleurs peu apparent en raison de la race et du degré d'évolution.

Les énormes lésions dont ce malade était porteur ont été longtemps compatibles avec une vie normale, à activité intellectuelle réduite c'est vrai, mais comportant cependant la soumission aux règles précises de la discipline et l'adaptation au milieu social militaire.

Hôpital mixte de Diégo-Suarez.

SUR UN CAS D'ABCÈS AMIBIENS MULTIPLES DU FOIE

Par L. SANNER et DESTRIBATS

L'histoire que nous rapportons aujourd'hui est celle d'un malade atteint d'abcès multiples du foie, dont un seul fut diagnostiqué et opéré, les autres restant insoupçonnés jusqu'à l'autopsie. Certaines particularités de l'évolution de ce cas, les étapes du diagnostic, les complications survenues, en particulier la péritonite par rupture d'une des poches, nous ont paru mériter une relation.

Le soldat de 2e classe S..., entre à l'Hôpital Mixte de Diégo-Suarez le 15 juillet 1937, pour hépatite avec fièvre. Le malade, qui ne se sentait pas très bien depuis quelque temps, a néanmoins participé le dimanche précédent à un match de foot-ball. A l'entrée le foie est gros, il déborde les fausses côtes de deux travers de doigt sur la ligne mamelonnaire ; il est sensible sans qu'il soit possible de déterminer le siège d'un point douloureux précis, il y a du subictère. La température est à 37°9. Les urines renferment 0 g. 05 d'albumine par litre, mais ni pigments, ni sels biliaires. Pas d'hématozoaires dans le sang, mais, par contre, présence de kystes amibiens dans les selles (20 juillet). Le poids à l'entrée est de 53 kilogrammes. La réaction de Vernes donne au péréthynol l'indice 2 et à la résorcine l'indice 58. L'examen du sang révèle une polynucléose (78 0/0) avec hyperleucocytose (20.000 G. R.).

Entre le 20 et 29 juillet, le malade reçoit 64 cg. d'émétine. Le foie à la suite de ce traitement devient parfaitement indolore, mais il conserve son volume, la température continue à osciller d'un degré environ autour de 38°. L'état général s'est amélioré légèrement. Le poids le 20 juillet est de 55 kg. Le 12 août, on pratique l'épreuve de A. C. Quick au benzoate de soude ; elle donne une concentration maxima dans le quatrième verre et une élimination totale d'acide hippurique exprimées en acide benzoïque de 2 g. 40. Le coefficient de Maillard recherché le 18 août est de 0,082.

Le 19 août, la fièvre qui était tombée depuis trois jours au voisinage de 37°, remonte progressivement et dépasse 39° le 21 ; en même temps l'auscultation de la base du poumon droit révèle l'existence d'un foyer soufflant entouré de râles fins. Cette réaction pleurale ravive les soupçons de suppuration hépatique. Le foie reste sensible en masse sans qu'il soit possible de déceler un point douloureux précis qui puisse guider la ponction.

Dans les jours qui suivent, un léger ballonnement abdominal apparaît et fait envisager un instant l'hypothèse d'une collection sous-phrénique avec réaction péritonéale concomitante. Le 24 août, on pratique un examen radioscopique qui montre une *surélévation notable du diaphragme* à droite avec *acinésie* complète de ce côté. Sous le contrôle de l'écran on pratique une ponction à l'aide d'une aiguille de fort calibre introduite dans le neuvième espace au voisinage de la ligne axillaire moyenne et dirigée en haut et dedans sous la coupole diaphragmatique.

L'aspiration ramène à un certain moment en abondance du pus jaune verdâtre fluide. Dans l'espoir de localiser l'abcès avec plus de précision on injecte une quinzaine de centimètres cubes de lipiodol par l'aiguille laissée en place : le liquide opaque paraît refoulé par la pression intérieure de la poche et diffuse rapidement sur la face convexe du foie au point qu'on a d'abord l'impression de se trouver dans une collection interhépato-diaphragmatique (cette impression était en partie exacte et l'on verra plus loin qu'à ce moment déjà un des abcès, ouvert sur la face convexe, avait donné lieu à une réaction péritonéale signalée ci-dessus). L'examen microscopique de ce pus ne montre ni microbes ni amibes. L'état général a subi un fléchissement considérable. L'intervention est décidée et pratiquée le 25 août.

Intervention. — Malade en position demi-assise, anesthésie locale par infiltration. Incision le long de la neuvième côte de 11 cm. de long environ, ayant son milieu sur la ligne axillaire moyenne. Résection costale, surjet au point de boutonnière solidarisant diaphragme et périoste costal et circonscrivant une zone ovalaire, on incise au centre de cette zone, sans provoquer de pneumothorax : issue immédiate d'un flot de pus verdâtre très abondant. Un doigt atteint la face convexe du foie et pénètre dans un orifice qui conduit dans une cavité intrahépatique. Mise en place de deux drains, dont un dans la cavité de l'abcès.

Le lendemain le pansement est abondamment souillé de pus, mais les symptômes de péritonite sont plus marqués : le ballonnement du ventre est considérable, il y a de la dissociation du pouls et de la température (37°6, pouls 140). Les lavements salés hypertoniques n'amènent que de rares émissions de gaz. Ces signes de fâcheux augure s'accentuent encore dans les deux jours qui suivent, la mort survient en hypotermie le 27 août à 20 h. 30.

Autopsie. — Dès l'ouverture de la cavité abdominale, du liquide citrin et des flocons de pus épais et crémeux s'échappent au dehors. Toute la partie droite de la cavité abdominale est le siège d'une vaste collection suppurée, dont les limites sont marquées du côté interne par une barrière d'adhérences. La face inférieure du diaphragme à droite est recouverte d'exsudats purulents ainsi d'ailleurs que la face convexe du lobe droit du foie. L'incision verticale pratiquée dans ce lobe droit révèle la présence de 3 poches purulentes (Fig. 1).

La principale de ces 3 poches (*c*) siège en plein foie au voisinage de la face postérieure de l'organe, le pus qu'elle contient est de couleur jaune ocre avec des traînées jaune d'or (présence de bile). Un autre abcès plus petit est situé au-dessus de précédent (*b*), c'est celui dont le contenu, par rupture spontanée d'abord et drainage chirurgical en D ensuite s'était répandu au dehors, déterminant la

péritonite qui emporta le malade. Enfin cette cavité est elle-même surmontée d'un troisième abcès situé très près de la face supérieure du lobe droit sous la coupole (a). L'abcès principal, du volume d'une tête de fœtus, possède des parois lisses, sa forme est assez régulièrement sphérique. Ces divers abcès ne communiquent pas entre eux. Le lobe gauche est indemne.

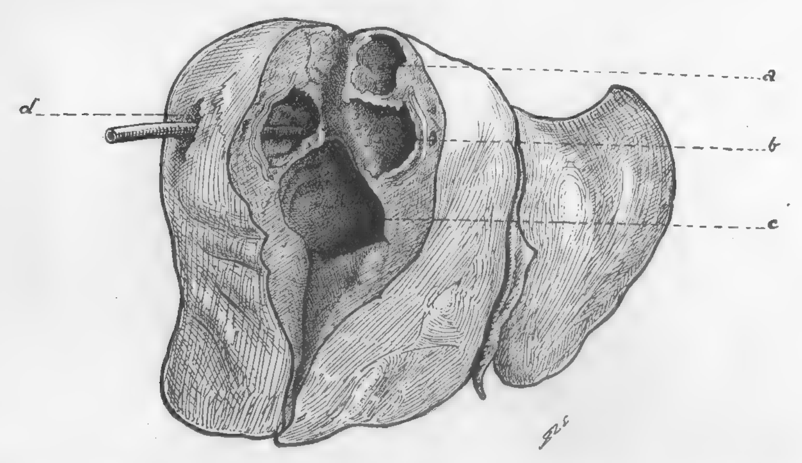


Fig. 1 (dessinée d'après la pièce fixée au formol). — Une sectiou verticale passant par les abcès a été pratiquée dans le lobe droit : *a)* abcès superficiel ; *b)* abcès drainé chirurgicalement mais dont l'ouverture spontanée, antérieure à l'intervention, détermina une péritonite ; *c)* abcès principal dont l'existence resta insoupçonnée jusqu'à l'autopsie ; la face profonde de ce dernier abcès affleurait le bord post. du foie dont elle n'était séparée que par 2 millimètres de parenchyme ; *d)* orifice correspondant à la fois à l'ouverture spontanée et au drainage.

Bien que la démonstration de la nature amibienne de cette suppuration hépatique n'ait pu être fournie par la présence des amibes dans le pus (elles n'ont pas été recherchées dans la paroi des abcès) nous pensons qu'il s'agit d'abcès amibiens. L'action résolutive de l'émétine pour incomplète qu'elle ait été et l'absence de microbes dans le pus nous semblent être des preuves suffisantes.

Notons que, chez ce malade porteur de plusieurs volumineux abcès, on cherchait vainement un point douloureux précis susceptible de guider l'aiguille dans sa recherche du pus. La radio a montré une surélévation nette avec acinésie complète ; ce signe joint à l'hyperleucocytose et à l'aspect de la courbe thermique imposait presque le diagnostic d'abcès que la ponction a confirmé. L'émétine en procurant une accalmie a fait croire à une résolution complète et a retardé le moment des explorations décisives. Il est vrai qu'une intervention pratiquée plus tôt n'aurait vraisemblablement pas permis de vider les 3 poches, dont une seule eut été soupçonnée.

Retenons enfin la remarquable tolérance de l'organisme vis-à-vis de ces collections : le plus gros des abcès existait probablement depuis longtemps avant l'entrée du malade et n'empêcha pas celui-ci de participer à de nombreux matches de foot-ball.

Hôpital mixte de Diego-Suarez.

UNE ÉPIDÉMIE DE BUNOSTOMOSE SUR DES VEAUX ZÉBUS

Par H. POISSON et G. BUCK

Au début de mai 1937, il nous était signalé une morbidité et une mortalité importantes sur des veaux zébus vaccinés au B. C. G., faisant partie d'un troupeau de la région du Lac Alaotra à Vohidiala ; la maladie n'atteignait pas les veaux métis-Schwytz d'un autre troupeau de la même concession également vaccinés au B. C. G., vivant dans des conditions et sur des pâturages semblables.

Les veaux zébus malades sont pour la plupart âgés de 4 à 5 mois. La maladie a commencé à sévir en mars, mois qui a été très humide ; le troupeau pâturait tantôt sur les plateaux, tantôt dans la plaine. Les symptômes observés sont une diarrhée intermittente, un amaigrissement et un affaiblissement progressif, puis la mort survient. La mortalité la plus importante a eu lieu en avril. A la mi-mai 22 veaux sont morts sur 39, soit 61 o/o. Nous pensons à une infestation intense par des ascaris, mais les autopsies révèlent outre les lésions de cachexie et d'anémie la présence de petits nématodes dont la caillette et l'intestin grêle sont littéralement bourrés, ces nématodes mesurent de 11 mm. à 22 mm. sur 1/2 mm. d'épaisseur environ, les plus grands et les plus épais étant des femelles, l'examen microscopique montre qu'il s'agit de Bunostomes semblant se rapporter à l'espèce *Bunostomum phlebotomum*. C'est la première fois qu'ils sont signalés à Madagascar.

Au cours d'autopsies ultérieures on a trouvé, en plus des Bunostomes, une fois un *Ascaris vitulorum* et trois fois des *Moniezia expansa*.

Le traitement a été institué en mai, une partie des veaux a été traitée au paradichlorobenzène, l'autre au tétrachlorure d'éthylène (didakène) de mai à novembre. 5 veaux sont encore morts (27 morts au total sur 39, soit 77 o/o), les 12 restants reprennent lentement. Le didakène a donné des résultats apparemment supérieurs au paradichlorobenzène.

Dans les troupeaux de zébus appartenant aux indigènes des environs, des veaux sont morts à la même époque, mais d'après les renseignements recueillis, la mortalité aurait été moins importante.

Les indigènes ont remarqué, chaque année à la même date, chez les veaux, un accroissement considérable des mortalités précédées d'amaigrissement.

Notons entre parenthèses que, sur ces veaux morts, vaccinés au B. C. G., il ne nous a pas été signalé de lésions tuberculeuses.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 11 MAI 1938

PRÉSIDENCE DE M. E. ROUBAUD, PRÉSIDENT.

CORRESPONDANCE

La Société de Médecine et d'Hygiène Coloniales de Marseille, douloureusement émue par la mort du Professeur FÉLIX MESNIL, adresse à la Société de Pathologie Exotique l'expression de ses sincères regrets et ses condoléances attristées.

La Société de Médecine et d'Hygiène Coloniales de Marseille envoie ses vives félicitations au Professeur EMILE ROUBAUD, Président de la Société de Pathologie Exotique, pour son élection à l'Institut, couronnement de sa belle carrière et de ses remarquables travaux dont a grandement bénéficié la pathologie tropicale.

A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL

M. J. CAMINOPETROS. — Les présentations que vient de faire M. P. GIROUD, sur le séro-test cutané, dans le typhus murin, illustrent bien l'utilité de cette méthode pour le diagnostic des infec-

tions du groupe du typhus. En effet, c'est par cette méthode, associée à l'intradermo-réaction spécifique, chez le malade, qu'on arrive de même, dans le cas de la fièvre boutonneuse, à établir le diagnostic différentiel.

Le travail de deux confrères hellènes, MM. LOGOTHÉTIS et CASTANAKIS, que j'ai l'honneur de vous présenter aujourd'hui, est assez démonstratif à ce sujet.

Ce travail, réalisé l'hiver dernier, a été terminé le 16 décembre 1937 et les résultats en ont été publiés en février 1938 dans le journal mensuel *Hippocrate*, paraissant à Athènes.

En automne dernier, le directeur de l'Hôpital des maladies contagieuses de Salonique, le docteur POLYCHRONIADES, avait pu de son côté, obtenir, en appliquant mes méthodes, le diagnostic différentiel de nombreux cas de fièvre boutonneuse, survenus sous forme épidémique et considérés d'abord comme des cas de typhus bénin.

Dans une récente communication à la Société de Pathologie Exotique, BALTAZARD proposa l'emploi du séro-test cutané dans la fièvre boutonneuse et dans le typhus murin. Nous rappelons, à ce propos, que ce séro-test cutané a été institué par nous depuis 1933 dans le cas de la fièvre boutonneuse. En effet, les deux éléments essentiels du séro-test, la réaction cutanée de l'homme et des animaux au virus, et la neutralisation du virus par le sérum de convalescent ou d'animaux immunisés, ont été constatés par nous. Voici, du reste, la description que nous avons donnée du phénomène de la réactivité cutanée spécifique dans une communication faite en septembre 1932, au premier Congrès international d'Hygiène méditerranéenne, à Marseille.

« La maladie du cobaye inoculé sous la peau avec du sang infectieux est caractérisée, en plus, par la formation d'un nodule volumineux à l'endroit de l'inoculation. A l'incision de ce nodule, chez les animaux sacrifiés, nous constatons un tissu inflammatoire d'aspect granuleux. Cette inflammation du tissu sous-cutané est du même type que celle de la vaginale, et l'ensemencement, sur les milieux de culture, de morceaux de ce tissu reste toujours négatif. Sur les frottis de la vaginale, du testicule, ainsi que du tissu du nodule sous-cutané, on trouve toujours des corps, signalés dans notre première note à la Société de Biologie et qui peuvent être décrits de la façon suivante » (1).

En mars 1933, dans une note à l'Académie des Sciences, concernant l'intradermo-réaction à la fièvre boutonneuse, nous avons

(1) J. CAMINOPETROS, La fièvre boutonneuse en Grèce. Recherches épidémiologiques et expérimentales. *Hygiène Méditerranéenne*. 1er Congrès international 20-25 sept. 1932, p. 202.

insisté sur la réactivité spécifique de la peau. Nous écrivions : « Au cours de nos recherches, nous avons trouvé que l'injection intradermique du virus (émulsion de vaginale de cobaye ayant des lésions typiques et broyat de tiques infectées) chez l'homme ou les animaux sensibles, mettait en évidence une réaction spécifique de la peau qui permettait l'étude de l'établissement de l'immunité chez les malades et chez les convalescents, et celle de la réceptivité individuelle en général.

Chez l'homme, le virus injecté dans le derme détermine constamment une réaction inflammatoire de la peau d'aspect et d'évolution particulière, suivie de fièvre boutonneuse typique, avec cette anomalie seulement que la fièvre débute 24 heures après l'inoculation et que le temps d'incubation se confond avec la maladie » (1).

Enfin, dans une communication à l'Académie de Médecine, le 20 juin 1933, en relatant la sensibilité du cheval au virus boutonneux, nous avons rappelé celle de l'homme et du cobaye. En ce qui concerne le cobaye, nous avons écrit : « De même, chez le cobaye, l'injection dans la peau d'une dose de virus qui, inoculé dans le péritoine du cobaye, reste inopérant, provoque toujours une infection apparente, caractérisée par une fièvre élevée et la formation d'une lésion cutanée spécifique » (2).

Enfin, nous avons fait connaître, pour la première fois, la neutralisation du virus par le sérum de l'homme convalescent et des animaux immunisés, en 1932, dans la communication rapportée ci-dessus à l'Académie des Sciences, concernant la réceptivité du cobaye.

La spécificité de la maladie du cobaye est démontrée, en outre, par les faits ressortant des expériences suivantes :

La démonstration, par épreuve sur cobaye, du pouvoir neutralisant du sérum de convalescents ou d'animaux immunisés. De nombreuses expériences nous ont permis de constater que le sérum de convalescents et de singes immunisés par inoculation de broyats de tiques infectées, neutralise, à la dose de 6 cm^3, le virus (émulsion de tiques) qui, inoculé dans le péritoine de cobayes, provoque sûrement la périorchite fébrile, tandis que le sérum de malade atteint de typhus se montre sans action ».

Dans la seconde note à l'Académie des Sciences, nous écrivions, page 967 : « De nouvelles expériences faites avec le sérum de 18 malades, prélevé à divers intervalles, à la fin de la période

(1) J. Caminopetros et B. Contos. Intradermo-réaction à la fièvre boutonneuse. *C. R. Acad. Sciences*, 27 mars 1933, p. 967.

(2) J. Caminopetros, Th. Phelonkis et B. Contos. Sensibilité du cheval au virus de la fièvre boutonneuse (*Rickettsia blanci*, n. sp.). *Bull. de l'Acad. de Médecine*, 20 juin 1933, p. 838.

fébrile et de la convalescence, nous ont montré que le pouvoir neutralisant du sérum est déjà très manifeste à partir du 9e jour de la fièvre et qu'il atteint son maximum au 15e jour de l'apyrexie ».

Et en dernier lieu, nous avons appliqué, en 1933, pour la première fois, le séro-test cutané comme méthode d'épreuve, au cours de nos recherches sur l'intradermo-réaction.

Ce séro-test nous avait servi à expliquer la non-réactivité des convalescents à l'injection dermique du virus par la neutralisation de celui-ci par les anticorps. Voici ce que nous écrivions, page 969, Académie des Sciences, 1933 : « En effet, le virus mélangé à du sérum de convalescents et injecté, 6 à 12 heures après, à des sujets sains aux mêmes doses que le virus pur, ne produit qu'une lésion locale, limitée à l'endroit inoculé et identique à celle que l'on obtient chez des convalescents par l'injection de l'antigène boutonneux ».

COMMUNICATIONS

SUR LES MÉTHODES BIOLOGIQUES DU DIAGNOSTIC DE LA FIÈVRE EXANTHÉMATIQUE (FIÈVRE BOUTONNEUSE, FIÈVRE MACULO-PAPULEUSE)

Par E. LOGOTHETIS, E. et G. KASTANAKI

Conor et Bruch, en 1910, à Tunis, ont, les premiers, décrit la maladie sous le nom de fièvre boutonneuse. Quoique, depuis 1911, la maladie fut connue en Italie sous le nom de *Febre erruptiva estivale*, ce n'est qu'en 1925 qu'elle fut surtout reconnue et décrite, à Marseille, par Olmer. Burnet et Durand en collaboration avec Olmer ont, par des expériences sur le singe, différencié cette maladie du typhus exanthématique. Ces auteurs ont réussi à inoculer la maladie au singe par injection de sang et prouvé que, contrairement à ce que l'on voit dans le typhus exanthématique, le singe atteint de la maladie ne la transmet pas au pou et que l'inoculation au singe d'une des deux maladies ne l'immunise pas vis-à-vis de l'autre, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'immunité croisée.

Plus tard, Durand et Conseil ont prouvé expérimentalement que la tique du chien est le vecteur de la maladie, fait que Brumpt, à Paris, Blanc et Caminopetros, à Athènes, ont vérifié en 1931. Caminopetros, en 1932, a transmis la maladie au cobaye par l'inoculation du broyat de tiques infectées et par la piqûre de tiques et, avec Condos, par l'injection de sang de malades. Ces auteurs ont apporté une importante contribution expérimentale qui rend aujourd'hui d'énormes services à la clinique.

Par nos recherches et par d'autres aussi récentes, il est prouvé que le cobaye peut être utilisé comme animal de laboratoire pour le diagnostic différentiel de la maladie (1-2).

Aujourd'hui la maladie est cliniquement, expérimentalement et épidémiologiquement bien définie. Elle fait partie, d'après Charles Nicolle, de la classe des typhus exanthématiques du Nouveau Monde. La fièvre exanthématique maculo-papuleuse est une mala-

(1) M. Balthazard. Multiplication des virus exanthématiques dans les tissus. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1er avril 1936, p. 403.

(2) M. Noury. Etude et conservation d'une souche de fièvre boutonneuse. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, p. 839.

die ressemblant à la maladie de Brill (typhus murin) ainsi qu'à la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses et à la fièvre fluviale du Japon. Cependant, ces maladies diffèrent dans leur mode de transmission aussi bien que dans leur gravité.

La maladie de Brill, ou typhus murin, maladie plutôt légère et à faible mortalité, est surtout caractérisée par une éruption occupant le tronc et, parfois, les paumes des mains et les plantes des pieds. Cette éruption est de courte durée (2 à 9 jours). Elle ne persiste jamais à la convalescence. Le rat en constitue le réservoir de virus et la puce, notamment *Hemopsylla cheopis*, l'invertébré vecteur.

La fièvre des Montagnes Rocheuses du Mexique et la fièvre fluviale du Japon sont des maladies graves. Le virus de la première se conserve sur les rats sauvages et se transmet à l'homme par les tiques (*Dermacentor andersoni*), tandis que celui de la seconde se conserve sur certains rongeurs (campagnols) et se transmet par un acarien du groupe *Trombidium*, spécialement *Trombicula akamushi*.

Toutes ces fièvres exanthématiques et quelques autres classées ailleurs : fièvres de Cochinchine, de Saint-Paul du Brésil, d'Australie, de Nouvelle-Zélande, Typhus du Mexique, des champs, des villes, etc., constituent schématiquement le Typhus du Nouveau Monde.

On entend, d'autre part, par typhus exanthématique, le typhus historique et cosmopolite, le typhus de l'Ancien Monde (CHARLES NICOLLE), à pronostic sévère, transmis à l'homme par le pou.

La fièvre exanthématique maculo-papuleuse a été considérée, au début, comme due à un virus filtrant. Il est démontré aujourd'hui qu'elle est due à une *Rickettsia*, qui fut décrite pour la première fois par J. CAMINOPETROS sur des frottis de la vaginale de cobayes (*Rickettsia conori*, BRUMPT. *Rickettsia blanci*, CAMINOPETROS). Cette *Rickettsia* a été observée en grande abondance dans les glandes salivaires et les organes de *Rhipicephalus sanguineus*. La maladie présente, en résumé, le tableau clinique suivant :

Après une incubation de 3 à 6 jours (5 à 16 jours, d'après CAMINOPETROS) après la piqûre de la tique, l'invasion de la maladie s'annonce brusquement par des frissons, une forte atteinte de l'état général et une élévation thermique à 39-40°, rarement 41°.

De la céphalée, de l'insomnie, des myalgies et des arthralgies très intenses, mais sans tuméfaction des articulations, accompagnent le stade fébrile. Ces symptômes sont surtout intenses au début de la maladie. La langue est saburrale, la gorge enflammée avec quelquefois un enanthème passager.

Durant la première semaine de la maladie, quelquefois même pendant toute sa durée, on découvre habituellement par l'examen

attentif du malade, à l'endroit de la piqûre de la tique, l'escarre nécrotique large comme une pièce de 50 centimes environ, violacée au centre et rouge à la périphérie. Cette escarre, pathognomonique de la maladie, constitue son point d'inoculation et ne se retrouve pas si l'infection a eu lieu par la conjonctive, comme dans le cas rapporté par Marcou, dans lequel le malade, en écrasant des tiques sur son chien, avait reçu dans l'œil le contenu de l'une d'elle, ou bien, selon Caminopetros, si l'infection se fait par des tiques très jeunes dont la piqûre ne produit qu'une lésion minime de la peau.

A la période d'invasion fait suite le stade exanthématique, caractéristique de la maladie. L'éruption apparaît du 2e au 4e jour et évolue par poussées successives. Ses éléments, maculo-papuleux, espacés ou rapprochés, à bords très nets, entourés de peau saine, peuvent occuper tous les téguments, aussi bien les paumes des mains et les plantes des pieds que le visage. L'éruption est centrifuge, se propageant des extrémités des membres vers le tronc. Dans la maladie de Brill et dans le typhus exanthématique grave, au contraire, l'éruption commence par le tronc.

L'exanthème persiste pendant le stade de l'apyrexie qui termine la maladie. Ceci est un caractère particulier de l'affection, car, dans aucune autre fièvre éruptive, la durée de l'exanthème n'est aussi longue. Quelquefois certains éléments éruptifs ne disparaissent que très longtemps après la convalescence. La disparition de l'éruption ne se fait jamais par desquamation.

A l'exception de cas très légers, de très courte durée, et des cas très graves et prolongés, la maladie se résoud dans les 10 à 14 jours. La disparition de tous les symptômes et le retour de la température à la normale se font graduellement.

Au stade de l'éruption fait suite une période d'apyrexie, pendant laquelle les myalgies et les arthralgies persistent parfois, comme nous l'avons observé dans notre cas.

La guérison est la règle. Elle est suivie d'immunité, aussi bien chez l'homme que chez les animaux d'expérience.

Au point de vue des réactions de laboratoire, les faits les plus intéressants sont les suivants : pendant la période fébrile, et surtout pendant la première semaine de la maladie, le sang de malade injecté dans le péritoine et sous la peau du cobaye, à la dose de 10 cm^3 au moins, transmet en 4 à 6 jours la maladie à l'animal. Celui-ci présente de la périorchite et de l'encéphalite. Même une quantité minime de sang virulent suffit à provoquer la formation d'un nodule au point de l'injection, lorsqu'elle est injectée sous la peau (Caminopetros). De même, 30 cm^3 au moins de sang de malade, injectés sous la peau d'un homme sain, transmettent la

maladie, comme BLANC et CAMINOPETROS l'ont montré lors de leurs essais de traitement pyrétothérapique de psychopathes au moyen de la fièvre maculo-papuleuse. Ces mêmes auteurs ont trouvé que le liquide céphalo-rachidien, quoique cytologiquement et chimiquement physiologique en apparence, contient le virus et peut transmettre, par inoculation, la maladie.

Cette composition normale du liquide céphalo-rachidien dans la fièvre maculo-papuleuse est un élément de laboratoire d'une certaine importance. Elle suffit pour le diagnostic différentiel avec le typhus exanthématique, dans lequel, dès les premiers jours, on remarque des changements nets de la composition de ce liquide (hyperalbuminose, hyperleucocytose avec mononucléose caractéristique).

La séroagglutination de WEIL et FELIX, avec une souche de *Proteus* OX_{19} ou OX_2, est positive pendant le stade de convalescence de la fièvre maculo-papuleuse, mais avec des solutions plus concentrées que pour le typhus exanthématique, dans lequel la séro-agglutination apparaît plus précocement. Cette séro-agglutination peut servir, au point de vue pratique, pour affirmer que le malade est atteint d'une fièvre exanthématique, mais ne peut en aucune façon différencier le genre de la maladie, même en utilisant les races de *Proteus* particulières à chaque fièvre exanthématique.

Notre cas concerne l'agent de police LAG. EV... qui présenta subitement le 16 octobre 1937, après des frissons, une élévation de la température à 39°, une atteinte de l'état général, des myalgies et des arthralgies.

L'exanthème maculo-papuleux se présenta par poussées successives, avec des éléments espacés, le 21 octobre, puis rapprochés à partir du 25 octobre. Il occupait tout le tronc, les paumes des mains et les plantes des pieds, mais laissait le visage intact. L'éruption persista après la chute de la température, jusqu'au 10e jour de l'apyrexie. Le jour de sa sortie de l'hôpital, on remarquait encore quelques grosses papules. En dehors des éléments éruptifs, le malade avait, à son arrivée dans le service du docteur YOUNI, la gorge injectée, une rate augmentée de volume d'environ un travers de doigt, de la constipation et, à la base du poumon gauche, un murmure respiratoire rude. Nous n'avons pas trouvé chez ce malade l'escarre nécrotique. Pendant les premiers jours de sa maladie, le patient avait de légers frissons, de la transpiration abondante et se plaignait d'insomnie et de très forte céphalée. Il accusait aussi des arthralgies des petites articulations au début, des grandes plus tard (genoux, épaules). Ces arthralgies ont été assez persistantes. Le malade s'en plaignait même à la période apyrétique. A aucun moment, le malade n'a donné l'impression d'être très souffrant.

Au point de vue du laboratoire, le malade a présenté : le 25 octobre, 5.250 leucocytes; le 1er novembre la séro-agglutination de VIDAL a été positive pour le bacille d'EBERTH à 1/50 et négative pour les paratyphiques A et B. On n'a pas tenu compte de cette légère agglutination, le

malade ayant été vacciné contre la fièvre typhoïde. A la même date, la réaction de WEIL et FELIX fut positive à 1/200 avec le *Proteus* OX_{19}. Cette agglutination a été trouvée positive à la même concentration beaucoup plus tard, le 10 novembre.

L'hémoculture pratiquée sur bouillon pendant la deuxième semaine resta stérile.

A tous les examens d'urine, pratiqués à plusieurs reprises, on a constaté la présence de traces d'albumine sans éléments morphologiques rénaux.

Dès le début de la maladie, l'opinion du docteur YOUNI, le premier médecin traitant, et la nôtre basée sur la nature et la localisation de l'exanthème, le tableau clinique et les résultats de laboratoire, fut portée vers la série de fièvres exanthématiques du Nouveau Monde et le diagnostic a oscillé entre la fièvre exanthématique maculo-papuleuse et la maladie de BRILL (typhus endémique ou bénin).

Nos recherches de laboratoire ont posé le diagnostic de fièvre maculo-papuleuse alors que l'évolution de l'éruption nous y avait déjà incité. 10 cm^3 du sang du malade prélevés le 25 octobre et injectés dans le péritoine d'un cobaye mâle ont produit, le 5e jour après l'inoculation, une périorchite nette. Le cobaye a été sacrifié le 8e jour et, en plus de la périorchite, nous avons constaté au point d'inoculation la présence du nodule décrit par CAMINOPETROS. Ce nodule était dû à ce qu'une certaine quantité de ce sang s'est trouvée inoculée par hasard sous la peau. Macroscopiquement, ce nodule présenta une hyperplasie musculaire avec épaississement de la paroi abdominale, d'une étendue d'environ une pièce de 5 francs. Le rapport de l'examen anatomo-pathologique des préparations du nodule et du cerveau du cobaye infecté, pratiqué à l'hôpital Evangélismos par le professeur KATSARAS, a été le suivant :

« L'examen histologique des coupes de tissu de cobaye envoyées (nodule du point d'inoculation) a montré des lésions en foyer très nettes, caractérisées par un développement de tissu inflammatoire très riche en cellules jeunes conjonctives et en leucocytes. Les fibres musculaires présentent par places une absence de leur striation.

« L'examen histologique du cerveau du cobaye a montré des lésions dégénératives des cellules nerveuses, dont la plupart étaient œdématiées. D'autres présentaient une dégénérescence vacuolaire. Quelques cellules nerveuses étaient même complètement nécrosées sans noyaux. Les lésions étaient surtout dégénératives, sans congestion inflammatoire ».

Après broyage du cerveau, du nodule cutané et de la vaginale du cobaye sacrifié, une émulsion en eau physiologique a été injectée dans le péritoine de deux séries de cobayes. Quelques gouttes de cette émulsion ont été intentionnellement injectées dans la peau. Des trois cobayes inoculés avec l'émulsion du cerveau du cobaye sacrifié, deux ont présenté la maladie expérimentale typique après 5 jours (réaction fébrile, périorchite, nodule au point d'inoculation dans la peau). Les cobayes inoculés avec l'émulsion de la vaginale et du nodule ont présenté une réaction fébrile tardive et passagère, mais n'ont pas eu de périorchite nette et ceci probablement à cause de la rareté des *Rickettsia*, en raison du retard apporté à sacrifier le premier cobaye.

La maladie a été transmise expérimentalement à quatre séries de cobayes par l'inoculation du cerveau de la première série d'animaux ayant présenté la maladie nette et typique. Deux cobayes femelles inoculés en même temps que les mâles ont présenté une réaction fébrile et

l'injection à des cobayes mâles de l'émulsion de leurs cerveaux triturés a provoqué la maladie caractéristique aux animaux de laboratoire.

La nature de la maladie du cobaye, de même que celle de notre malade, a été vérifiée par Caminopetros, 1° par la cuti-réaction spéciale (intradermo-réaction) : l'émulsion du broyat de la vaginale des cobayes, inactivée par chauffage à 56° pendant 30 minutes et employée à la dose de 1/2 cm^3 en cuti-réaction ; à notre malade, le 11 novembre n'a rien produit, tandis que la même émulsion en cuti-réaction chez un sujet sain, a provoqué une rougeur intense, avec tuméfaction faiblement douloureuse du bras, pendant 48 heures, puis une vésicule s'est montrée, suivie d'une escarre qui est tombée après quelques jours.

2° Par la neutralisation du virus par le sérum de convalescent. L'émulsion de cerveau broyé qui a provoqué la maladie typique du cobaye, mélangée avec le sérum de notre malade convalescent (11 novembre) dans la proportion d'une partie de l'émulsion pour quatre parties de sérum, a donné, après 5 heures de réfrigération, une intradermo-réaction négative pour le cobaye et le lapin.

Parallèlement à la preuve expérimentale de la maladie, nous avons pu apporter sa confirmation épidémiologique. Nous avons pu récolter des tiques en hibernation dans la maison même du malade où vivaient deux chiens, ainsi que dans une maison voisine. Le produit du broyage de tiques provenant de la maison du malade, injecté dans le péritoine d'un cobaye mâle, a produit la maladie caractéristique, entretenue par passage sur 5 séries de cobayes.

D'autre part, le produit de broyage des tiques provenant de la maison voisine, injecté dans le péritoine de cobayes n'a provoqué aucune réaction apparente ou inapparente ; tous les passages ultérieurs sont restés négatifs.

Enfin, sur les frottis faits avec divers organes des cobayes sacrifiés au cours de ces recherches (vaginale, nodule au point d'injection) et colorés au May-Grunwald-Giemsa, nous avons souvent trouvé des *Rickettsia* typiques, en assez grand nombre.

Conclusion. — En résumé, nous pouvons dire que, parallèlement au typhus exanthématique transmis par le pou, il existe toute une série de typhus ou fièvres exanthématiques en Grèce, en particulier le typhus endémique ou typhus bénin, encore appelé typhus murin, et la fièvre maculo-papuleuse ou fièvre boutonneuse, difficiles à différencier au point de vue clinique, bien que leur étiologie et leur mode de transmission soient différents.

Le diagnostic différentiel de ces maladies a une grande importance, aussi bien pour le praticien de la pratique journalière que pour le médecin militaire et le service d'hygiène de la région. Ce diagnostic différentiel nous est permis, grâce aux méthodes de laboratoire préconisées pour la fièvre boutonneuse par J. Caminopetros,

soit 1° par l'intradermo-réaction spécifique, c'est-à-dire par l'inoculation de *Rickettsia* tuées sous la peau du malade ;

2° par le séro-test cutané, chez les animaux sensibles, en particulier le cobaye, réaction basée sur la neutralisation du virus par le

sérum des convalescents ou des animaux immunisés et d'autre part sur la réactivité de la peau de l'homme et des animaux sensibles au virus boutonneux ;

3° par l'épreuve de la virulence, pour le cobaye, des tiques récoltées sur des chiens vivants près du malade.

Athènes, 1er centre épidémiologique de l'Armée et Service de Médecine expérimentale de l'Institut Pasteur.

UN CAS DE PHLÉBITE DU MEMBRE INFÉRIEUR AU COURS DU TYPHUS ENDÉMIQUE BÉNIN

Par E. GOURIOU, H. MONDON, H. MARÇON, P. LAHILLONNE

Si la phlébite a déjà été signalée comme complication de la fièvre boutonneuse par L. PLAZY, D. OLMER, J. OLMER et AUDIER, RAYBAUD, TALLET, elle reste malgré tout une éventualité rare.

Dans les très nombreux cas de typhus murin suivis par M. PLAZY (plusieurs centaines), dans ceux que nous avons nous-mêmes observés, il n'avait par contre jamais été constaté jusqu'à présent de complications vasculaires. Le cas de phlébite au cours du typhus murin que nous relatons est, à notre connaissance, le premier qui ait été publié et présente par suite un certain intérêt.

L'apprenti timonier A... ALFRED, 19 ans, du cuirassé « Paris », entre à l'Hôpital Maritime de Sainte-Anne le 29 octobre 1936 en observation pour : « Rhino-pharyngite, fièvre continue (à l'entrée 40°2), gargouillements dans la fosse iliaque droite et éruption de petites taches maculo-papuleuses ».

La maladie a débuté 4 jours avant par de la fièvre, de la céphalée, des courbatures et une légère dysphagie.

Le sujet paraissant fatigué présente une éruption assez discrète de taches lenticulaires maculo papuleuses, non purpuriques, siégeant surtout sur l'abdomen et aux membres supérieurs. L'examen des téguments ne montre pas de « tache noire ».

La langue est saburrale, l'abdomen n'est pas douloureux.

La rate est percutable sur 3 travers de doigt. Il n'y a pas de tuphos.

Les bruits du cœur sont normaux, mais rapides (pouls 102), les poumons cliniquement normaux.

La température se maintient entre 39°2 et 40°, jusqu'au 1er novembre, et oscille à partir de cette date entre 38° et 39°4.

Le 5 novembre, bien que le sujet ne soit pas encore apyrétique, le séro-diagnostic de WEIL-FELIX est positif au taux de 1/640 pour OX_{19}, négatif pour OX_2 et OX_K.

L'hémoculture T. A. B. antérieurement pratiquée est négative, comme le sera plus tard le séro-diagnostic T. A. B.

Le malade, qui était apyrétique depuis le 12, se plaint le 15 novembre d'une douleur spontanée dans la région inguinale droite.

Le 16 novembre la température s'élève légèrement ; on constate une augmentation légère de volume du membre inférieur droit et un œdème léger mais généralisé qui deviendra par la suite beaucoup plus considérable.

Un léger mouvement fébrile se manifeste les jours suivants ; l'apyrexie est complète et définitive le 27 novembre.

Le séro-diagnostic de Weil-Felix, pratiqué le 17 novembre, est positif à 1/10.000 pour le *Proteus* X_{19}, négatif pour OX_2 et OX_K ; il deviendra négatif pour ces 3 souches le 27 janvier 1937.

L'apprenti timonier A... quitte l'hôpital le 16 mars, en congé de convalescence de longue durée. Il présentait à cette date un œdème très marqué du membre inférieur droit, puisque les mensurations comparatives indiquaient pour la cuisse à droite, 61 cm. ; à gauche, 55 cm. ; pour le mollet à droite, 39 cm. ; à gauche, 34 cm. 5.

Le malade, revu en octobre 1937, conservait des séquelles de phlébite tellement importantes qu'elles nous déterminèrent, malgré un état général par ailleurs excellent, à le proposer pour la mise en réforme temporaire.

En résumé, au vingtième jour d'un typhus endémique bénin, est apparu, en pleine apyrexie, un tableau clinique de *phlegmatia alba dolens* du membre inférieur droit.

Cette phlébite, complication signalée dans le typhus exanthématique historique et la fièvre boutonneuse, établirait, s'il en était besoin, une parenté de plus entre ces trois « fièvres exanthématiques ».

Comme dans les phlébites boutonneuses observées par D. Olmer, J. Olmer et Audier, ce fut le membre inférieur droit qui fut atteint chez notre malade, mais l'évolution dans notre cas fut nettement moins favorable.

Quel est le mécanisme intime de production de cette phlébite? Nous n'en savons rien, mais son apparition tardive, en pleine apyrexie, nous semble pouvoir être expliquée par l'hypothèse antérieurement formulée par les auteurs marseillais et par L. Plazy au sujet du rôle probable du *Proteus* X_{19}, microbe de sortie.

Clinique Médicale de l'Hôpital Sainte-Anne, Toulon.

UN CAS D'ÉPIDERMOPHYTIE GÉNÉRALISÉE A *TRICOPHYTON RUBRUM*

Par J. GODAL

Au moment où paraissait l'article de MM. J. Payenneville et E. Rivalier : A propos d'un cas d'épidermophytie exotique (*Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, n° 5, mai 1937), nous avions justement en traitement dans notre service de l'hôpital maritime de Rochefort un malade atteint, lui aussi, d'épidermophytie généralisée d'origine exotique, dont voici l'histoire :

M. Joseph, soldat au 3e R. I. C., né à La Réunion, ayant fait divers séjours à Madagascar, en Chine, en Indochine, rentré de cette dernière colonie le 5 avril 1937, est hospitalisé le 3 mai 1937 sur notre demande, ayant été vu en consultation par nous quelques jours avant.

Comme antécédents (outre paludisme et oreillons), il avait été atteint en septembre 1936 de « bourbouille » (*lichen tropicus*), ayant duré une quinzaine de jours environ, soignée par des applications d'alcool. Peu de temps après, il a constaté l'apparition de plaques extrêmement prurigineuses, très rouges, dispersées sur tout le corps. On lui a fait à la colonie un traitement autohémothérapique (deux séries de six piqûres), puis des applications de pommade à l'acide chrysophanique sans aucun résultat ; on a badigeonné ensuite les régions saines de teinture d'iode pour limiter l'extension des plaques, elles-mêmes traitées alors par des attouchements au nitrate d'argent. Au moment de l'hospitalisation, les lésions sont peut-être un peu moins rouges qu'en Indochine, d'après les dires du malade.

La peau est ethniquement « café au lait », mais la peau saine occupe un territoire relativement restreint, en dehors de la face, au niveau de la zone sous-claviculaire droite, du creux épigastrique, de la région latéro-dorsale droite (qui est la zone la plus large de tégument normal).

1° Pratiquement, tout le reste du corps est recouvert de plaques rosées géantes, sur le thorax, l'abdomen, dans le dos, sur les membres supérieurs et inférieurs, dans les plis inguinaux, sur une petite partie du scrotum. Ces plaques sont limitées extrêmement nettement par endroits par un contour polycyclique avec, d'une façon intermittente, un liséré blanchâtre et quelques vésicules dont le toit est le plus souvent effondré.

2° Certaines zones sont eczématisées et lichénifiées : la lichénification est surtout marquée aux bras : stries linéaires, peau épaisse, indurée. Traces multiples de grattage avec prurit véritablement biopsiant par endroits.

3° On note des points de folliculite avec tendance furonculoïde et persistance, çà et là, de croûtes épaisses, jaunâtres, tirant un peu sur le vert : le bras gauche en particulier montre une petite nappe de croûtes verdâtres d'environ 3 à 4 cm. de long sur 2 de large.

4° Les ongles, dont certains sont en verre de montre, sont extrêmement brillants, à bords paraissant légèrement usés, aspect consécutif au grattage. Les poils des bras sont tombés en grande partie alors que la pilosité est normale sur le reste du corps.

Rien à signaler au niveau des muqueuses ; les divers appareils sont normaux. Le malade de taille moyenne pèse 62 kg. 200.

Devant les altérations tégumentaires, on pense à une épidermophytie : l'ensemencement de squames sur milieu de Sabouraud, pratiqué au laboratoire de bactériologie (Dr Le Roy), confirmera le diagnostic. Le malade est soigné par : iodure de potassium, pommade acide salicylique-acide benzoïque, alcool iodé au 1/100.

Le 22 juin, le malade ne présente plus que les lésions suivantes : la peau au niveau du tronc est redevenue absolument normale ; à la fesse droite, le tégument reste encore un peu épaissi, avec un aspect légèrement ridé sur une zone sortant du sillon interfessier et s'étendant sur 5 cm. de large environ. Il en est de même au niveau des faces externes des membres supérieurs : la peau est encore épaisse au-dessus des coudes ; la face dorsale de la main droite est encore très légèrement eczématisée, un peu prurigineuse sur le bord cubital. Au niveau du poignet gauche, on remarque une ligne traversant en arc de cercle la face dorsale de la main absolument saine et la région inférieure de l'avant-bras, très légèrement eczématisée, sur environ 5 cm. de haut, à limite supérieure très imprécise, se confondant insensiblement avec la peau saine des 2/3 supérieurs de l'avant-bras.

En somme, l'amélioration est considérable : pour la première fois depuis dix mois environ, le malade peut dormir (suppression pratiquement complète du prurit). Le thorax, l'abdomen ne montrent plus les immenses placards constatés lors de l'hospitalisation.

Exéat à la demande du malade. Les examens suivants ont été pratiqués pendant le traitement : B.-W. : négatif, Vernes-péréthynol : d. o. : 0 ; Meinicke négatif (29 avril, avant l'hospitalisation).

Hémogramme (4 mai) : G. R. : 5.640.000 ; G. B. : 20.600 ; taux d'hémoglobine ; 90 o/o ; neutro : 67 ; éosino : 6 ; baso : 0 ; lympho : 5 ; moyens : 17 ; mono : 5.

Urée sanguine : 0,35 o/oo ; cholestérine : 1,80 (5 mai).

Urines (7 mai) : traces à peine sensibles d'albumine.

La culture du champignon, culture d'ailleurs pure, présentant des caractères non communs aux cultures rencontrées en pratique courante en France, a été adressée pour identification à M. Duché, à Paris, que nous remercions très vivement. Celui-ci nous a répondu le 8 juin qu'il s'agissait d'un *Tricophyton rubrum*.

Ce parasite se rencontre rarement dans nos pays et presque

exclusivement dans les épidermophyties des pieds, alors qu'en Extrême-Orient il cause toutes les épidermophyties, même l'eczéma marginé de Hebra (Ota et Kaivatsuri). « La localisation du *T. rubrum* sur d'autres régions du corps que les pieds paraît jusqu'à maintenant tout à fait exceptionnelle en France » (Payenneville et Rivalier).

C'est justement ce qui fait l'intérêt de l'observation ci-dessus, cas d'épidermophytie pratiquement généralisée. Il semble probable que la guérison ait été retardée par la présence quasi-certaine du staphylocoque, associé sans doute au streptocoque (folliculites, croûtes...).

Nous n'avons jamais, malgré notre désir, eu l'occasion de revoir le malade, preuve vraisemblablement de la persistance de l'amélioration considérable constatée lors de la sortie de l'hôpital, le 22 juin 1937.

Hôpital maritime, Rochefort.

INTERÊT DE LA SÉRO-RÉACTION DE WITEBSKY, KLINGENSTEIN ET KUHN POUR LA CONNAISSANCE DES FORMES DE LA LÈPRE

Par RABELLO jnr. et T. PINTO

La séro-réaction de Witebsky, Klingenstein et Kuhn, une réaction typique de déviation ou fixation du complément d'après Bordet et Gengou, a été proposée moyennant l'emploi d'une nouvelle technique de préparation de l'antigène tuberculeux : l'éloignement des fractions alcoolo-acéto-solubles et la mise à profit des fractions solubles dans la pyridine et le benzol. On observe des co-réactions dans la diphtérie et surtout dans la lèpre (90 o/o des cas environ pour cette dernière). La séro-réaction a été dès lors très étudiée, pour la tuberculose, comme pour la lèpre.

Les travaux de Witebsky et Klingenstein, Brants, Bier, Cerqueira, Pereira et autres, ont montré la grosse positivité de la séro-réaction selon Witebsky dans les formes lépromateuse (tubéreuse) et maculo-anesthésique de la lèpre. Lorsqu'en 1935, nous avons rencontré un cas de lèpre tuberculoïde à lésions multiples, nous avons eu l'idée de procéder à la réaction, dont le résultat fut négatif. Frappé par le fait, et nous rappelant la négativité fort

accentuée de la réaction dans la tuberculose cutanée (travaux de Witebsky et Klingenstein, Blumenthal, Haemel, Horster, Schreus), nous nous sommes mis à étudier plus spécialement la soi-disant « lèpre nerveuse », à ce point de vue.

Notre premier travail a été dédié à la lèpre tuberculoïde. Nous avons pu vérifier, d'accord avec nos prévisions, une très forte négativité de la séro-réaction dans les cas tuberculoïdes *à lésions cutanées pures*, et une négativité beaucoup moins accentuée dans les cas à lésions mixtes, c'est-à-dire qui présentaient en plus des lésions lépromateuses ou maculo-anesthésiques. Dans notre premier travail (juillet 1936), nous avions sur 17 cas de lèpre tuberculoïde, 10 à séro-réaction négative, soit 58,8 o/o. Puis en 1937, un deuxième mémoire consacré au même sujet montrait déjà, sur 42 cas examinés, une augmentation du taux des cas négatifs, soit 73,8 o/o. Nos résultats actuels se rapportent à un total de 68 cas de lèpre tuberculoïde cutanée pure, avec examen histologique, dont exactement 70 o/o à séro-réaction complètement négative.

Donc, toujours à l'égard des cas de lèpre tuberculoïde à lésions cutanées, il semble qu'on se trouve devant un phénomène nettement caractérisé et, à ce qu'il semble, pas encore reconnu : les cas de lèpre tuberculoïde pure, sans mélange de lésions des nerfs, ni de lésions d'autres formes de la maladie, montrent une grosse négativité à la séro-réaction de Witebsky, Klingenstein et Kuhn. Au point de vue statistique, il est aussi très suggestif de se rappeler que le pourcentage de négativité augmenta nettement avec le plus grand nombre d'observations. Or, et ceci nous semble très important, les cas maculo-anesthésiques se comportèrent d'une façon entièrement différente.

Parmi de nombreux cas à type maculeux simple ou à type tropho-neurotique, en tout presque une centaine de malades, nous avons eu respectivement : 60 o/o de séro-réactions positives pour la lèpre maculeuse et 68 o/o pour la lèpre tropho-neurotique.

W. K. K. o/o	Formes cliniques
68 o/o positive	Tropho-neurotique (« Pure neural »).
60 o/o positive	Maculeuse (« simple macular »).
70 o/o négative	*Tuberculoïde* (à lésions cutanées).

En conclusion, nous sommes donc en droit d'affirmer que la différence sérologique spécifique entre les divers syndromes cliniques de la lèpre nerveuse, ne se réduit pas uniquement à une différence de degré. Il s'agit, bien au contraire, d'*une différence de*

signe, ce qui est de beaucoup plus important. La séro-réaction de WITEBSKY, KLINGENSTEIN et KUHN semble indiquer une place à part pour la lèpre tuberculoïde, parmi les autres aspects symptomatiques communément réunis sous la dénomination, d'ailleurs bien impropre, de « lèpre nerveuse ». Il n'y a là, d'ailleurs, aucune raison de s'en étonner puisqu'on arrive au même résultat, en sens inverse, par l'emploi de l'intradermo-réaction de MITSUDA. L'intradermo-réaction de MITSUDA ou *leprolin-test* — c'est un fait universellement reconnu — est positive dans près de 100 o/o des cas de lèpre tuberculoïde, comme aussi dans les réactions tuberculoïdes (SCHUJMAN, FERNANDEZ). Elle est négative dans le 90 o/o des cas de lèpre tubéreuse ordinaire : le test de MITSUDA prend de ce fait un caractère décisif d'opposition — nous l'avons appelée « polaire », entre les deux formes extrêmes de la lèpre : WITEBSKY positif, et MITSUDA négatif dans presque tous les cas de lèpre tubéreuse ou lépromateuse ; WITEBSKY négatif en général, MITSUDA toujours positif dans les cas de lèpre tuberculoïde : les cas maculo-anesthésiques, au milieu, pouvant évoluer vers l'une ou l'autre des deux formes polaires, présentent des réactions tantôt négatives, tantôt positives.

Rio de Janeiro.

SUR LE TRAITEMENT DE LA LÈPRE PAR LES INJECTIONS INTRAVEINEUSES D'HUILE DE CHAULMOOGRA NEUTRALISÉE

Par J. BARÉ

Pendant le 2e semestre 1937, nous avons commencé l'application, à un certain nombre de Hanséniens volontaires, du traitement à l'huile de chaulmoogra neutralisée, par la voie intraveineuse.

Nous avons traité trois malades internés au Sanatorium de Ducos et une malade isolée à domicile.

Voici leurs observations :

G... JULES, n° 2191. Homme.
Entre au Sanatorium de Ducos le 24 juillet 1926.
Forme cutanéo-muqueuse, fermée.
Examen de mucus nasal : négatif; examen de peau : positif.
Au moment de l'internement, le malade présente les signes suivants : aucune tache sur le corps ; infiltration des doigts, des lobules des deux oreilles, de la lèvre supérieure et des pieds qui sont œdématiés et viola-

cés ; sourcils clairsemés ; nerfs cubitaux normaux ; troubles de la sensibilité au niveau des doigts.

Jusqu'à la fin du premier semestre 1934, le malade est traité successivement à l'éther-éthyl chaulmoogrique, au krabao et à l'hyrganol. Pendant cette période, il fait une varicelle en 1929 et une dengue en 1930.

L'état général s'altère. La maladie progresse. Des taches érythémateuses apparaissent. Le mucus nasal est toujours stérile mais l'examen d'un frottis de peau montre de nombreux bacilles.

De septembre 1934 à août 1937, le malade suit un traitement au bleu de méthylène. Après une amélioration momentanée, il se produit une aggravation de l'état. La vision baisse puis devient nulle, une kératite lépreuse bilatérale s'étant installée. Les lépromes qui s'ulcèrent, apparaissent. La face prend un aspect léonin. Il y a de la dysphagie.

En août 1937, on commence le traitement par l'huile de Chaulmoogra neutralisée, en injections intraveineuses. On pratique deux injections par semaine, à raison de 2 cm^3 par injection. Elles sont très bien supportées. Il ne se produit aucun mouvement fébrile.

Après la douzième injection, toutes les plaies s'assèchent et se cicatrisent ; les lépromes s'affaissent et se flétrissent ; l'infiltration diminue.

En janvier 1938, on constate que les forces et l'appétit sont revenus, que la dysphagie s'est atténuée, que les douleurs oculaires ont diminué d'intensité, sans qu'il y ait aucune amélioration du côté de la vue.

Traitement a l'huile de Chaulmoogra :

Du 17 août au 1er novembre 1937 : 40 cm^3.

Du 2 novembre au 14 novembre : repos.

Du 15 novembre 1937 au 15 janvier 1938 : 48 cm^3.

L... Charles, n° 1826. Homme.

Entre au Sanatorium de Ducos le 14 février 1923.

Forme cutanéo-muqueuse, ouverte.

Examen de mucus nasal : positif ; examen de peau : positif.

Au moment de l'entrée au Sanatorium, le malade présente les lésions suivantes : taches hyperhémiques et achromiques disséminées sur tout le corps ; œdème des mains et des pieds qui sont en outre cyanosés ; infiltration du lobule des deux oreilles et des ailes du nez ; dépilation sourcilière gauche ; hypoesthésie au niveau des taches.

Il n'est signalé comme traitement administré de 1923 à 1926 que des piqûres d'éparséno. Pendant cette période, après une amélioration passagère, l'état s'aggrave et les injections d'éparséno ont provoqué l'apparition de placards noirâtres. Les taches sont insensibles. Le mucus nasal et la peau renferment toujours de nombreux bacilles.

En 1927, on institue un traitement à l'éther-éthyl chaulmoogrique, puis dans les années qui suivent, à l'hyrganol et au krabao. Le traitement est irrégulier. L'état est mauvais. Les lépromes apparaissent et s'ulcèrent. L'alopécie sourcilière devient complète. Une griffe cubitale s'installe au niveau des deux mains. Un perforant se forme au niveau du premier orteil gauche. Le mucus nasal examiné en 1932 est stérile mais la peau reste toujours porteuse de bacilles.

A partir du deuxième semestre 1934, le malade suit un traitement au bleu de méthylène, puis un traitement combiné — hyrganol et bleu de méthylène — à partir du deuxième semestre 1935. Après une amélioration momentanée, la maladie progresse et, de janvier 1936 à août 1937, le malade ne suit plus aucun traitement.

A cette époque, il est en pleine poussée : les jambes et les oreilles sont couvertes de plaies ; la voie est bitonale ; la face est infiltrée ; la perte de la vision est à peu près complète au niveau de l'œil droit ; une dysurie est provoquée par la présence d'un léprome au niveau du méat.

Le 12 août 1937 on commence le traitement à l'huile de Chaulmoogra neutralisée par la voie intraveineuse, à raison de deux injections de 2 cm^3 par semaine. Après chaque injection, dans la soirée, la température monte à 39°-40°. Le lendemain, nausées, douleurs oculaires à droite ; le surlendemain, amélioration de la vision et disparition de tous les malaises.

Après la 22e injection, ce malade fait une poussée intense. La face n'est plus qu'une plaie ; l'infiltration œdémateuse est généralisée ; du jetage sanguinolent s'écoule incessamment par les deux narines ; la fièvre est persistante ; les urines sont albumineuses et rares ; l'appétit et les forces sont nuls.

Quinze jours après, une amélioration brusque se produit. Toutes les plaies sans exception se cicatrisent ; l'œdème disparaît ; le jetage s'arrête ; l'appétit et les forces réapparaissent ; le mucus nasal reste négatif.

Sur la demande du malade, le traitement est interrompu pendant un mois.

En novembre 1937, on recommence les injections, mais devant les violentes réactions qui suivent chacune d'elles et qui indisposent le malade contre le traitement, on ramène les doses injectées à 1 cm^3 au lieu de 2 cm^3. Les réactions qui suivent les injections disparaissent alors, mais au bout de 12 piqûres, le malade se dit fatigué et demande que l'on arrête le traitement.

Peu de temps après, les plaies se reforment et persistent depuis lors.

Traitement a l'huile de Chaulmoogra :
Du 12 août au 28 octobre 1937 : 44 cm^3.
Du 29 octobre au 29 novembre 1937 : repos.
Du 30 novembre au 21 décembre 1937 : 12 cm^3.

Ch... Louis, n° 1300. Homme.
Entre à la léproserie de l'île aux Chèvres le 21 février 1918.
Forme cutanéo-muqueuse, fermée.
Examen de mucus nasal : négatif ; examen de peau : positif.

Au moment de l'entrée, on constate la présence des lésions suivantes : macule violacée au niveau de la face dorsale des quatre derniers doigts de la main droite ; très légère infiltration frontale et inter-sourcilière ; cyanose des extrémités ; anesthésie segmentaire du pied et de la jambe gauches remontant à cinq travers de doigt au-dessous du genou ; nerfs cubitaux augmentés de volume.

Lorsque la léproserie de l'île aux Chèvres est supprimée, le malade est d'abord isolé à domicile, puis il entre au Sanatorium de Ducos le 8 mars 1921.

Jusqu'en 1927, nous ne possédons aucun renseignement à son sujet, mais à cette époque l'état s'est nettement aggravé. Des lépromes se sont formés qui s'ulcèrent et se cicatrisent à intervalles réguliers ; il existe une kérato-conjonctivite au niveau de l'œil droit.

Le malade est traité à l'éther-éthyl chaulmoogrique pendant l'année 1927 et au krabao pendant l'année 1928.

En 1929, l'œil droit est toujours atteint de kérato-conjonctivite avec iritis et petite infiltration lépreuse au niveau de son pôle supérieur ;

l'œil gauche a sa cornée entièrement envahie par un léprome ; le malade est quasi-aveugle ; il steppe d'un pied ; ses deux mains présentent une griffe cubitale ; un perforant existe au niveau du palais.

Pendant le premier semestre 1929, il reçoit un traitement au krabao et pendant le deuxième semestre, il lui est fait des injections d'auto-vaccin.

La maladie continue à progresser. Le faciès devient léonin ; un perforant plantaire existe au niveau du premier orteil droit ; des lépromes ulcéreux couvrent tout le corps.

On le traite successivement et irrégulièrement par de la collobiase de plomb, de la collobiase de cuivre, de l'huile de Chaulmoogra *per os*, de l'huile phéniquée et de l'éparséno.

Puis, on se sert du bleu de méthylène qui provoque une amélioration réelle de l'état : les plaies s'assèchent.

L'amélioration se poursuit, mais le malade se disant fatigué se fait traiter irrégulièrement et cesse bientôt tout traitement. Les lésions réapparaissent et s'aggravent.

Le 17 août 1937, on commence un traitement d'huile de Chaulmoogra neutralisée, par voie endoveineuse, à raison de deux injections de 2 cm^3 par semaine.

Au cours de la première série d'injections, après chaque piqûre, la température monte à 39°-40°, mais au cours de la deuxième série, aucune réaction fébrile ne se produit, le malade restant seulement abattu et somnolent pendant une journée.

En janvier 1938, les douleurs oculaires ont diminué d'intensité, l'infiltration a disparu, les lépromes se sont affaissés, les plaies se sont cicatrisées, les forces ont augmenté.

Traitement a l'huile de Chaulmoogra :
Du 17 août au 1er novembre 1937 : 40 cm^3.
Du 2 novembre au 14 novembre 1937 : repos.
Du 15 novembre 1937 au 15 janvier 1938 : 48 cm^3.

R. ., n° 217. Femme.
Forme cutanéo-muqueuse, fermée.
Examen de mucus nasal : négatif ; examen de peau : positif.

En 1928, époque du dépistage, la malade présente une infiltration de la face et des taches érythémateuses disséminées sur tout le corps. Le nerf cubital gauche est augmenté de volume.

Elle est internée au Sanatorium de Ducos, le 9 janvier 1929, où elle est traitée par de l'éther-éthyl chaulmoogrique. L'état général s'améliore et l'infiltration de la face diminue.

L'amélioration progresse et la sensibilité revient peu à peu.

En 1930, la malade est couchée par la dengue, mais l'état général n'est pas atteint et les signes de lèpre restent atténués.

Dans les années qui suivent, l'amélioration s'accentue et la sensibilité revient entièrement.

En 1932, l'hyrganol est substitué à l'éther-éthyl chaulmoogrique. L'état général étant excellent et des examens de peau et de mucus nasal s'étant montrés négatifs, la malade est classée lépreuse non contagieuse et est autorisée à sortir du Sanatorium.

Jusqu'en 1936, l'état général reste très bon. La malade vient se faire traiter régulièrement à l'Institut Gaston Bourret et, sur sa demande, suit une cure au bleu de méthylène. Il ne persiste que des taches érythémateuses sur le corps.

A partir de cette époque, poussée lépreuse peu intense, se manifestant par de l'infiltration de la face et de l'anesthésie au niveau des taches. Le mucus nasal et la peau contiennent des bacilles.

La malade demande à cesser les injections de bleu de méthylène qui la fatiguent et se fait traiter à l'hyrganol.

Le 26 juillet 1927, on commence un traitement à l'huile de Chaulmoogra neutralisée intraveineuse. La susceptibilité de la malade est tâtée et l'on commence prudemment par 1/2 cm^3 pour arriver progressivement à 2 cm^3.

Ensuite on pratique deux injections de 2 cm^3 par semaine.

Dès que l'on a atteint cette dose, la malade signale qu'elle présente une élévation notable de la température dans les heures qui suivent l'injection et fait remarquer qu'avec l'hyrganol, elle éprouvait aussi un mouvement fébrile, mais seulement 2 jours après la piqûre.

A la suite de ce traitement, il se produit peu de modifications, et, en janvier 1938, on constate que les taches anesthésiques persistent, mais que l'infiltration de la face a disparu complètement et que l'état général est bien meilleur. Le mucus nasal est redevenu stérile.

Traitement a l'huile de Chaulmoogra :
Du 26 juillet au 16 septembre 1937 : 27 cm^3.
Du 17 septembre au 13 octobre 1937 : repos.
Du 14 octobre au 9 décembre 1937 : 23 cm^3.

Conclusions

Notre expérience se bornant au traitement de quatre malades pendant une période de six mois, il ne nous est pas possible de conclure d'une façon ferme sur la valeur du traitement par l'huile de chaulmoogra neutralisée, par la voie endo-veineuse, mais d'après ces observations on peut d'ores et déjà remarquer :

Que toutes les fois que ce traitement a été institué, on a constaté une amélioration notable de l'état du malade. Chez un de ceux-ci, l'interruption volontaire du traitement a amené une reprise de la maladie.

Que ce mode de traitement se montre d'une inocuité certaine et que les seules manifestations importantes qu'il entraîne sont une poussée fébrile dans les heures qui suivent l'injection. L'intensité de ces manifestations étant d'ailleurs variable selon les malades, il convient, au début du traitement, de « tâter » leur susceptibilité et d'adapter les doses à chaque cas.

Travail de l'Institut Gaston Bourret.

TRAITEMENT DE LA LÈPRE PAR LES HAUTES PRESSIONS D'OXYGÈNE ASSOCIÉES AU BLEU DE MÉTHYLÈNE

Par O. DE ALMEIDA et H. DE MOURA COSTA

Les expériences de PAUL BERT ont montré que l'oxygène sous pression est extrêmement toxique pour tous les êtres vivants, depuis les mammifères jusqu'aux microorganismes et les végétaux.

Cependant, la sensibilité des êtres vivants est spécifiquement différente et on peut les classer suivant une échelle qui va des plus sensibles aux plus résistants, à partir des anaérobies stricts qui ne se développent plus à partir de 4 à 5 mm. de mercure d'oxygène jusqu'aux plus résistants comme le *bacillus coli communis*, le *bacillus prodigiosus*, le *micrococcus lævulans* qui supportent au delà de 4 atmosphères (le dernier plus de 9 atmosphères).

L'homme présente une résistance moyenne dans l'échelle des êtres vivants. Les études de OZORIO DE ALMEIDA dans le cancer ont montré qu'on peut appliquer couramment sans danger des pressions de 2,5 à 4 atmosphères, pourvu que les malades soient soumis auparavant à une diète dépourvue de protéines.

Au point de vue de la lèpre, le problème était de savoir qui était le plus résistant à l'oxygène : l'homme ou le bacille.

Les expériences de OZORIO et RABELLO, présentées à l'Académie de Médecine de Rio de Janeiro en 1937, ont montré que les lépreux soumis à des pressions d'oxygène présentaient des régressions cliniques et que les bacilles montraient des formes de dégénération, ce qui prouve que l'agent de la lèpre est relativement plus fragile que l'organisme humain.

Cependant, la marge différentielle de résistance à l'oxygène entre l'agent et l'organisme est relativement petite, ce qui oblige à l'emploi de plusieurs séances d'oxygène et au prolongement du traitement.

Les résultats encourageants et indéniables obtenus par l'emploi de l'oxygène ont imposé la nécessité de perfectionner la technique de son usage, ce qui a amené un nouveau problème de solution assez difficile : comment augmenter les effets sur le bacille sans augmenter en même temps les effets toxiques sur l'organisme ?

Heureusement une série de circonstances nous ont permis de trouver une solution logique et satisfaisante par l'association au bleu de méthylène. Bien que ses résultats cliniques soient décourageants, le bleu de méthylène a la propriété de colorer et d'imprégner spécifiquement les bacilles de la lèpre, qui le conservent fixé

pendant longtemps, de façon que les lésions bacillifères restent bleues tandis que l'organisme a déjà éliminé, peu de jours après l'injection, tout le colorant administré.

En résumé, le bleu de méthylène a beaucoup plus d'affinité et de pouvoir de fixation pour les germes de la lèpre que pour les tissus normaux de l'organisme.

Or, OZORIO DE ALMEIDA a pu démontrer dans le cancer que le bleu de méthylène rend l'oxygène incomparablement plus toxique pour tous les animaux.

Nous avons alors imaginé cette association qui permet d'établir la possibilité d'agir beaucoup plus fortement par l'oxygène sur les bacilles imprégnés de bleu de méthylène, et devenus pour cela plus sensibles à son action, que sur les tissus de l'organisme, déjà libérés du colorant après quelques jours d'élimination.

La raison de cette association n'est nullement la sommation de deux résultats, mais résulte logiquement de la toxicité prêtée par le bleu de méthylène à l'oxygène et de la possibilité de créer ainsi, artificiellement, une grande sélectivité de son action sur les bacilles.

Le renforcement de toxicité qui se présente par l'association au bleu de méthylène est la conséquence de l'action chimique exercée par ce colorant qui agit comme un receveur d'hydrogène, qu'il retire de nombreuses compositions organiques, se transformant dans un composé plus hydrogéné et sans couleur, — la leuco-base. Cette forme est stable en l'absence de l'oxygène ; cependant, la présence de ce gaz permet à l'hydrogène fixé de se combiner à l'oxygène, et la forme bleue déshydrogénée se régénère, recommençant indéfiniment le cycle où le bleu de méthylène agit alternativement comme receveur et comme donneur d'hydrogène.

Le bleu de méthylène en présence de l'oxygène est un catalyseur d'oxygénations indirectes par déshydrogénation et un renforceur de l'action de l'oxygène.

D'ailleurs, l'action de renforcement du bleu de méthylène peut être prouvée expérimentalement : le système hémoglobine-glycose-oxygène-bleu de méthylène souffre une transformation 30 fois plus grande que le système hémoglobine-glycose-oxygène.

Technique. — Les malades reçoivent 2 à 3 injections intraveineuses de 5 à 10 cm^3 de bleu de méthylène. On attend ensuite un délai suffisant pour qu'il n'y ait plus d'élimination de cette substance dans les urines. On soumet alors les malades, déjà à la diète, à l'action de l'oxygène. Ce dernier est appliqué, comme pour le cancer, dans une caisse métallique spécialement construite (fig. 1).

Tolérance. — La tolérance au bleu de méthylène a été variable,

ce que nous attribuons à des impuretés du produit. La tolérance à l'oxygène a toujours été parfaite chez tous les malades.

Résultats cliniques. — Phénomènes immédiats. — Tout de suite après l'application, au sortir de l'appareil, toutes les lésions se présentaient congestionnées et légèrement œdématiées. Autour des tubercules on notait une auréole d'un rouge foncé.

Phénomènes réactionnels. — Après une période variable, en moyenne une semaine, on notait chez tous les malades l'apparition de petites taches rouges, prurigineuses, fugaces, de nodules cutanés

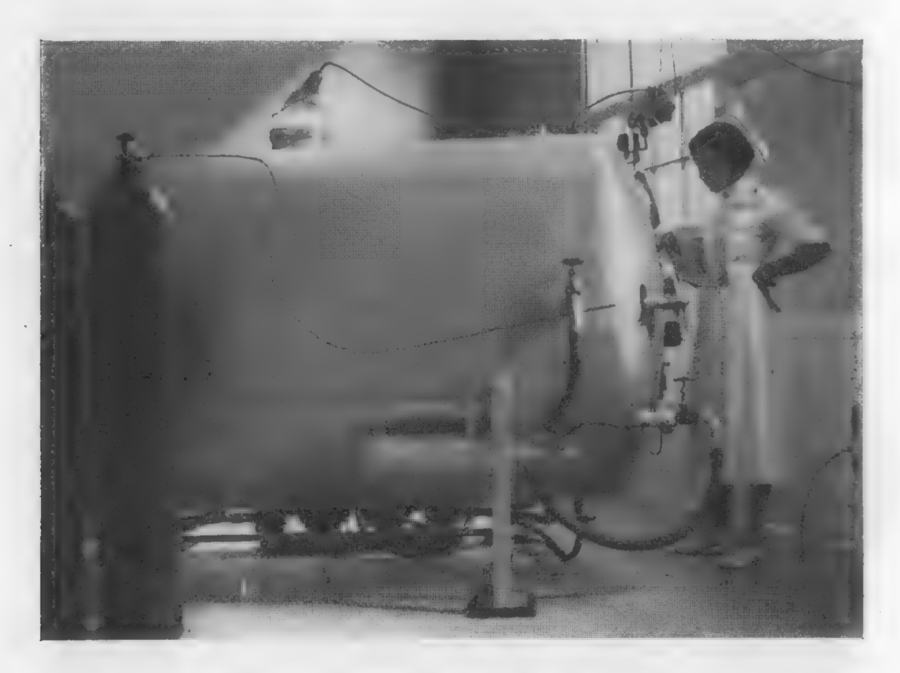


Fig 1. — Caisson à oxygène sous pression.

d'aspect furonculoïde évoluant en 1 à 2 jours en abcès et de grands nodules profonds, douloureux, du type de l'érythème noueux.

Ces phénomènes réactionnels étaient plus ou moins accentués suivant les malades et avaient la particularité de se présenter par poussées, quelquefois subintrantes, quelquefois plus espacées.

L'état général se conservait sans altérations ou bien il y avait fièvre, malaise, douleurs articulaires et gonflements ganglionnaires douloureux.

Améliorations cliniques. — Les améliorations cliniques se sont produites par étapes séparées par des périodes de quiescence et

apparaissaient brusquement et avec intensité : diminution accentuée des infiltrations avec plissement de la peau, ramollissement des lésions, diminution ou disparition des tubercules par dégonflement avec atrophie de la peau et aspect cratériforme ou par inflammation et élimination avec cicatrice pigmentée, donnant l'impression de lésions impétiginiformes et ecthymatiformes traitées.

Ces améliorations présentaient la caractéristique de n'être pas continues et progressives mais de procéder par étapes avec époques d'involution rapide et aiguë alternant avec des périodes stationnaires, le tout se prolongeant quelquefois des mois, indépendamment de n'importe quel traitement ou intervention.

Le résumé de toutes nos observations jusqu'à maintenant montre la disparition presque totale de toutes les lésions chez plusieurs malades, une amélioration évidente chez les autres, tous ayant présenté des modifications avantageuses après le traitement.

Bien que naturellement incomplets par l'insuffisance de la période d'observation, les résultats déjà obtenus sont cependant tellement intéressants chez certains malades, qu'ils nous permettent d'affirmer qu'aucun autre traitement ne serait capable de les obtenir dans le même espace de temps, en tenant surtout compte de la gravité et de l'étendue de la maladie dans les cas observés.

Résultats bactériologiques. — L'action de l'oxygène sur les bacilles de la lèpre est très précoce et remarquable.

Les malades, dont les frottis recueillis un peu avant les applications montraient généralement une énorme richesse de bacilles absolument typiques, donnaient lieu, dans les examens immédiats au traitement, à des frottis montrant les transformations profondes dans la morphologie des germes, quelquefois passagères, quelquefois persistantes.

De l'examen des courbes bactériologiques, on peut dégager les constantes observations suivantes :

1° diminution ou disparition des bacilles typiques presque immédiatement après chaque application ;

2° après la première application, apparition immédiate de formes granulaires dans les cas où elles n'existaient pas et augmentation remarquable quand elles se présentaient déjà avant le traitement ; accentuation après chaque application suivante ;

3° on constate la négativation complète chez plusieurs malades et la diminution de toutes les courbes bactériologiques, avec une tendance nette et accentuée pour l'épuisement total de tous les germes.

Les examens histo-pathologiques ont révélé aussi l'absence complète de bacilles ou la présence seulement de rares formes granulaires dans les couches moins superficielles de la peau.

Résultats du test de léproline. — Les examens du test de léproline montrent le changement en positif de 6 réactions négatives avant le traitement, tandis que 3 autres ne montraient pas d'altérations. Il y a pourtant une augmentation de l'immunité provoquée par les transformations produites par le traitement.

Résultats histo-pathologiques après le traitement. — De 6 examens histo-pathologiques pratiqués après le traitement, nous avons eu les résultats suivants :

1° Fragment d'un tubercule en régression, « inflammation non spécifique. Absence de bacilles et granulations ».

2° Fragment d'une zone d'infiltration léprotique, « aspect d'un granulome léprotique avec infiltration huileuse. Absence de bacilles et granulations » (Cependant le malade n'avait jamais fait de traitement local d'aucune nature).

3° Fragment d'une plaque rouge de réaction, « aspect histologique de l'histiocitome (fibrome en pastille). Absence de bacilles et granulations ».

4° Fragment d'un tubercule en régression, « granulome léprotique en régression avec signes d'infiltration huileuse. Absence de bacilles. Granulations acido-résistantes en poussière » (Avant le traitement le diagnostic histo-pathologique de ce malade a été seulement, « granulome léprotique »).

5° Fragment d'un nodule léprotique en régression, « infiltration non spécifique. Absence de bacilles et granulations ».

6° Fragment d'un tubercule en régression, « granulome léprotique en régression. Présence de rares éléments acido-résistants ».

Conclusions. — Nos expériences sur le traitement de la lèpre par l'oxygène associé au bleu de méthylène se sont basées sur les constatations suivantes :

a) l'oxygène sous pression est toxique pour tous les êtres vivants ;

b) la sensibilité à l'oxygène varie suivant la nature des êtres vivants ;

c) l'oxygène sous pression agit avec avantage chez les lépreux, avec involutions cliniques et bactériologiques ;

d) le bleu de méthylène a une affinité spéciale pour les bacilles lépreux qui le retiennent pendant longtemps, tandis que l'organisme l'élimine rapidement ;

e) le bleu de méthylène augmente extraordinairement la toxicité de l'oxygène.

Nous avons imaginé et réalisé un traitement de la lèpre en soumettant à de hautes pressions d'oxygènes des malades ayant reçu

auparavant des injections de bleu de méthylène, après un délai suffisant pour que le colorant soit éliminé de l'organisme.

Nous obtenons ainsi un renfort considérable de toxicité spécifiquement localisé sur les bacilles encore colorés.

Le nombre des injections de bleu de méthylène a été de 3 au maximum aux doses de 5 à 10 cm³ avant chaque application.

L'oxygène a été employé à des pressions moyennes de 2,5 à 3,5 atmosphères en 2 à 3 séries d'applications. La durée totale en heures de tout le traitement a donné, pour chaque malade, un minimum de 3 h. 45 à un maximum de 15 heures.

L'observation totale s'est prolongée pendant une durée de 4 à 6 mois et le nombre des malades traités a été de 9.

Les résultats obtenus sont les suivants :

1° Résultats cliniques consistant en notables diminutions des infiltrations avec plissement de la peau, disparition de tubercules par un processus aigu d'inflammation et élimination ou par un processus de réabsorption avec atrophie de la peau, amélioration des conditions générales avec un considérable gain en poids.

2° Résultats bactériologiques consistant en une rapide et remarquable altération des aspects morphologiques, réduction du nombre de germes, négativation de 6 cas sur 9.

3° Résultats histo-pathologiques, montrant la régression du granulome léprotique en 2 examens et infiltration non spécifique en 3. Absence ou seulement rares granulations acido-résistantes dans les coupes moins superficielles.

4° Transformations de l'immunité révélées par le *leprolin-test* chez 6 malades.

L'ensemble de ces résultats ne laisse pas de doute sur l'existence d'une prompte et remarquable action de l'oxygène associé au bleu de méthylène sur la lèpre, action incomparablement plus considérable que celle de l'oxygène seul.

Tenant compte de la gravité des cas observés et du temps relativement réduit d'observation et malgré le minimum d'applications réalisées, les résultats obtenus ont été tellement remarquables qu'ils nous permettent d'ores et déjà de proclamer que l'association oxygène-bleu de méthylène dépasse en efficacité tous les traitements jusqu'ici employés dans le traitement de la lèpre.

Autrement dit, la lèpre se montre fragile devant l'association oxygène-bleu de méthylène et tous les espoirs nous sont permis pour l'avenir.

DESTRUCTION DES BACILLES DE LA LÈPRE DÉPOSÉS SUR LES LINGES ET LES INSTRUMENTS

Par R. BEAUDIMENT et M. TIVOLLIER

« Quand pour examiner des tissus, où fourmillent, comme il « arrive généralement, les bacilles de Hansen ou de Stefansky, on « s'est servi de pinces, couteaux, ciseaux, sans les stériliser ensuite « autrement que par l'ébullition, la mise à l'autoclave ou l'exposi- « tion à la chaleur sèche, il reste sur ces instruments une quantité « invraisemblable de germes, morts il est vrai, mais toujours acido- « résistants. Ceux-ci se déposant sur des tissus indemnes, mani- « pulés ultérieurement, peuvent en imposer pour une infection « alors qu'il ne s'agit que d'un simple transport. »

Ainsi s'exprimaient MM. E. Marchoux et V. Chorine (*Annales de l'Institut Pasteur*, décembre 1936, tome 57, page 583), appelant l'attention sur une erreur de diagnostic possible à la suite de biopsies ou d'autopsies pratiquées au moyen d'instruments porteurs de bacilles et simplement stérilisés par les procédés courants.

Cette erreur étant communément commise il convient, pour l'éviter, de rechercher une technique de stérilisation capable de détruire les bacilles lépreux ou de leur enlever leur acido-résistance tout en ne présentant aucun danger d'altération pour les objets à stériliser (instruments et, éventuellement, torchons, blouses, etc...).

A cet effet on peut avoir recours à divers antiseptiques et solvants énergiques dont l'emploi peut être envisagé de deux manières : s'il s'agit d'un produit miscible à l'eau, les instruments seront stérilisés par l'ébullition dans une solution de ce produit ; s'il s'agit d'un produit non miscible à l'eau ou trop volatil, on les immergera dans un bain de ce produit pendant un temps plus ou moins long et on les soumettra ensuite à l'ébullition dans l'eau.

Expérimentalement, au lieu d'opérer avec des objets souillés, il suffit d'étudier l'action du produit pur ou de ses solutions d'une part sur une émulsion de bacilles, d'autre part sur des instruments et des fragments de tissus. Seuls répondent aux conditions exigées les produits qui n'altèrent pas ces objets et, par contre, détruisent les bacilles ou leur enlèvent l'acido-résistance. Il va de soi que l'on doit, dans la pratique, faire appel avant tout aux produits d'un usage courant, les moins onéreux et les plus maniables. Cette considération devait limiter l'expérimentation à certains acides, bases, alcools, carbures d'hydrogène et quelques-uns de leurs dérivés.

I. — *Alcool butylique.*

Parmi les alcools nous avons essayé l'action de l'alcool butylique pour dissoudre la gangue graisseuse du bacille de Stefansky et faire ainsi disparaître l'acido-résistance.

La technique utilisée fut la suivante : on verse dans trois tubes à essais une certaine quantité d'alcool butylique, par exemple 25 cm^3, on ajoute quelques gouttes d'une émulsion de bacilles très riche, obtenue par le broyage d'un léprome de rat. Après avoir laissé agir l'alcool 1 heure pour le premier tube, 2 heures pour le second, 4 heures pour le troisième, on centrifuge; le culot de chaque tube est repris puis à deux reprises remis en suspension dans de l'eau distillée stérile, lavé, centrifugé, pour éliminer les traces d'alcool butylique pouvant nuire à la coloration, enfin soumis à une ébullition de 30 minutes. Après une dernière centrifugation on étale en frottis.

On opère en somme comme si des instruments souillés étaient soumis à l'action prolongée de l'alcool butylique puis soumis à l'ébullition.

Résultats : colorés par la méthode de Ziehl les *bacillessont encore parfaitement acido-résistants* sur tous les frottis.

Accessoirement ajoutons que des objets en métal nickelé et des linges laissés au contact de l'alcool butylique pendant 48 heures n'avaient subi aucune altération.

II. — *Acétone.*

L'acétone s'est montré insuffisant dans la dissolution de la cire qui enveloppe le bacille lépreux.

La technique appliquée fut identique à celle utilisée pour l'alcool butylique, l'action de l'acétone a même été prolongée pendant 24 heures.

Résultats : l'*acido-résistance persiste* sans changement appréciable. Comme l'alcool butylique, l'acétone n'altère ni les linges ni les instruments.

III. — *Ammoniaque.*

Toujours même technique.

Résultats : *aucune action sur l'acido-résistance* des bacilles. Par contre il faut signaler l'altération des objets en cuivre nickelé qui, soumis à l'action de l'ammoniaque, avaient communiqué à celui-ci une coloration bleue, et l'altération des linges qui après un contact de 24 heures se déchiraient avec la même facilité que des torchons brûlés.

IV. — *Benzène.*

Même technique.

Après une action de 24 heures le benzène paraît avoir une influence sur la coloration des bacilles, qui sont moins fortement colorés par le Ziehl. Ils apparaissent nettement rouges cependant, l'*acido-résistance persiste*, simplement atténuée. Les linges et les instruments ne sont pas altérés.

V. — *Xylène.*

Même technique.

Mêmes résultats.

VI. — *Acide chlorhydrique.*

Dans la séance du 9 mars 1935 de la Société de Biologie, M. Prudhomme a rendu compte de ses recherches sur le rôle du *p*H dans la lyse des bacilles tuberculeux.

Le bacille lépreux, qui paraît doué de propriétés analogues, est également lysé par les acides forts concentrés. Mais ne pouvant utiliser ces acides sur des instruments et linges qui seraient rapidement détruits, nous devions rechercher si, par la combinaison d'une ébullition prolongée et d'une dilution assez étendue, on pouvait obtenir la disparition de l'acido-résistance des bacilles sans altérer les objets à stériliser. Technique suivie :

Dans un tube à essais contenant environ 25 cm^3 d'une solution très étendue d'acide chlorhydrique, on verse quelques gouttes d'une émulsion riche en bacilles lépreux. Le tube est placé dans un bain-marie et porté à l'ébullition pendant un temps déterminé.

Afin d'éliminer l'acide pouvant gêner la coloration, on centrifuge et on lave les bacilles à deux ou trois reprises à l'eau distillée, puis le culot est neutralisé avec une solution étendue de soude. On procède ensuite à la confection des frottis que l'on colore par le Ziehl.

Les solutions d'acide chlorhydrique à 22° Beaumé essayées titraient 0,1, 0,2, 0,5, 1 et 2 o/o. Le temps d'ébullition : 15 et et trente minutes.

Résultats : la solution à 2 o/o détruit les bacilles qui n'apparaissent plus que comme des débris informes. La solution à 1 o/o laisse apparaître la forme des bacilles mais dans les deux cas l'*acido-résistance a complètement disparu.*

La solution à 0,5 o/o respecte la morphologie des bacilles ; ceux-

ci sont très faiblement colorés en mauve. Le taux de cette solution paraît être le taux limite au-dessous duquel l'acido-résistance des bacilles persisterait *mais à ce taux des instruments soumis à une ébullition de 15 minutes sont oxydés.*

La solution à 0,2 0/0 atténue simplement l'acido-résistance et des instruments soumis à une ébullition d'une heure dans cette solution présentent un début d'oxydation.

Dans la solution à 0,1 0/0 les instruments n'ont pas paru altérés mais les bacilles conservaient leur acido-résistance même après une ébullition d'une heure.

VII. — *Acide sulfurique.*

Technique identique.
Résultats analogues.

VIII. — *Acide nitrique.*

Idem.

IX. — *Acide acétique.*

Même technique, mais avec des solutions allant jusqu'à 1/10.

Après une ébullition de 20 minutes l'*acido-résistance persiste* ; elle persiste encore après une ébullition d'une heure.

Des objets nickelés, soumis à une ébullition de même durée se ternissent et prennent une teinte gris-bleu qui décèle une légère altération du métal.

X. — *Carbonate de soude.*

La technique suivie fut du même type, sauf neutralisation du culot.

L'expérience a été poussée jusqu'à une concentration très élevée : 5, 10 et 20 0/0, et l'ébullition jusqu'à une durée d'une heure.

Quels que soient le taux de la concentration et la durée de l'ébullition l'*acido-résistance persiste.*

Les objets en métal et tissus ne sont pas altérés.

XI. — *Soude.*

La solution de soude est obtenue soit par la dissolution dans l'eau de pastilles de soude caustique pure, soit en diluant dans

l'eau de la lessive de soude à 36° Baumé et en proportions suivantes :

Titre de la solution à obtenir	Lessive de soude à 36° B.	Eau
2 o/o	5 cm³	100 cm³
1 o/o	5	200
0,5 o/o	5	400
0,2 o/o	5	1.000

La technique est toujours la même, mais la neutralisation du culot est obtenue par l'addition de quelques gouttes de solution d'acide chlorhydrique à 1 o/o en présence de bleu de bromothymol.

Les solutions de soude essayées titraient respectivement 0,2, 0,5, 1 et 2 o/o et le temps d'ébullition pour chaque solution fut poussé à 15, 20, 30, 40, 50, 60 minutes, mais quelle que fût la durée de cette ébullition le résultat ne parut pas varier sensiblement.

La solution à 2 o/o à partir d'une ébullition de 15 minutes ne laisse plus que des ombres de bacilles colorés très faiblement en gris mauve par le Ziehl.

Avec la solution à 1 o/o cette teinte est d'un mauve plus accusé et les bacilles agglutinés sont teintés de rose.

Jusqu'à cette concentration l'*acido-résistance est donc supprimée ou considérablement atténuée.* Ce taux paraît être le taux limite au-dessous duquel elle doit reparaître.

En effet, après ébullition dans la solution à 0,5 o/o les bacilles, bien que faiblement colorés par le Ziehl, apparaissent nettement rouges. Avec la solution à 0,2 o/o il n'y a aucune modification de l'acido-résistance, le Ziehl colore les bacilles en rouge vif.

Des fragments de tissus et des objets nickelés soumis à une ébullition de 2 heures dans ces diverses solutions ne présentaient aucune trace d'altération.

Les solutions de soude à 1 et 2 o/o conviennent donc pour supprimer l'acido-résistance sans altérer les objets métalliques et les tissus.

XII. — *Potasse*

Les solutions sont préparées soit en dissolvant des pastilles de potasse dans l'eau, soit par dilution de la lessive de potasse comme on l'a vu plus haut pour la soude.

La technique suivie fut en tous points semblable à celle suivie pour la soude.

Mêmes résultats sur les bacilles; mais des fragments de torchons, après une ébullition de 15 minutes dans la solution à 1 o/o, paraissaient légèrement détériorés ; une teinte brune se développait dans la solution où se trouvaient immergés ces fragments. Par contre des instruments nickelés n'étaient pas altérés même après une ébullition d'une heure.

La potasse pourrait donc à la rigueur suppléer la soude. Les solutions à 1 et 2 o/o suppriment l'acido-résistance, n'altèrent pas les instruments, mais altèrent les tissus.

Conclusions. — De ces nombreux essais on peut tirer les conclusions suivantes :

1° L'acido-résistance, propriété essentielle des bacilles lépreux, est insensible à l'action de la plupart des antiseptiques ou solvants. La preuve est faite, une fois de plus, du risque certain que l'on encourt de commettre une erreur de diagnostic lorsqu'on procède à des biopsies ou des autopsies au moyen d'instruments qui ont servi à manipuler des produits souillés de bacilles lépreux et n'ont été stérilisés ensuite que par l'ébullition.

2° Parmi les produits courants, facilement maniables et peu onéreux, les acides et les bases forts, à une concentration suffisante, suppriment l'acido-résistance.

3° De ces produits, seules les solutions de soude à 1 et 2 o/o sont susceptibles de supprimer l'acido-résistance ou de l'atténuer suffisamment pour rendre impossible une erreur de diagnostic, tout en ne présentant aucun danger d'altération pour les instruments et les linges.

4° Ce qui s'est montré exact avec le bacille de Stefansky l'est *a fortiori* pour le bacille de Hansen dont l'acido-résistance se montre beaucoup plus fragile.

Travail du laboratoire de M. Marchoux.

SUR UN CAS DE MÉNINGITE MORTELLE A *DIPLOCOCCUS CRASSUS* OBSERVÉE A BRAZZAVILLE

Par L. BORDES, J. CECCALDI, A. PALINACCI, J. BERTHON

Les méningites à *Diplococcus crassus* ne sont pas exceptionnelles et la littérature en compte, depuis les observations de Jaeger et Huebner, d'assez nombreux cas.

L'intérêt du cas que nous rapportons ici nous paraît résider :

1° Dans le fait que c'est, à notre connaissance, le premier cas de ce genre décelé en Afrique tropicale, et particulièrement en A. E. F. où les méningites sporadiques fréquentes sont peut-être un peu exclusivement rapportées au pneumocoque.

2° Nous avons pu mettre en évidence le pouvoir pathogène du germe en cause pour le singe et la souris, alors qu'habituellement les *Diplococcus crassus* isolés de l'organisme humain se montrent dénués de virulence expérimentale.

Observation. — Oum..., fillette de 8 ans, du village Bacongo, entre à l'hôpital de Brazzaville le 19 juin 1937 pour « fièvre indéterminée ». A son entrée la température est à 38°5, l'enfant est abattue, légèrement dyspnéique. L'examen somatique est à peu près négatif et montre seulement quelques râles diffus au niveau des deux poumons et une légère rougeur du pharynx. Il n'existe aucun signe méningé.

Le 21 juin, apparition brutale, au réveil, d'une paralysie flasque totale du bras droit. Les autres groupes musculaires ne sont pas touchés. Les réflexes tendineux, normaux partout ailleurs, sont abolis au membre supérieur droit; la sensibilité paraît intacte. Il n'existe à ce moment aucun signe de méningite, pas de Kœrnig, nuque souple, ni vomissements, ni constipation, pas de signes oculaires.

Une ponction lombaire pratiquée montre un liquide clair, contenant 150 cellules; l'examen bactériologique révèle la présence d'un diplocoque dont l'étude est donnée plus loin.

Les jours suivants, l'état de la petite malade s'aggrave et, le 23, apparaissent quelques signes méningés d'ailleurs peu accusés : Kœrnig, constipation, photophobie; la malade geint dès qu'on la touche. Le 24, les membres inférieurs présentent à leur tour une paralysie flasque incomplète.

Le tableau clinique rappelle en somme celui d'une poliomyélite plus que celui d'une méningite aiguë.

Décès le 25 en hyperthermie.

L'autopsie pratiquée le 26 montre seulement une congestion diffuse des méninges et des centres cérébro-spinaux, les plexus veineux sont turgescents et dilatés, rougeur excessive des méninges. Aucun foyer hémorragique ou purulent ne peut être décelé.

Etude du germe

Le liquide céphalo-rachidien est ensemencé en bouillon ordinaire et en bouillon-sérum. Les résultats peuvent se résumer ainsi :

L'ensemencement en bouillon ordinaire ne donne rien; en bouillon-sérum nous obtenons un germe dont les caractères sont les suivants : c'est un coccus le plus souvent en diplocoques, présentant quelques amas ainsi que de très courtes chaînettes de 3 à 4 éléments ; il n'y a pas de grappes.

Ce germe est immobile, prend le gram, ne présente ni cils ni spores. Ses caractères culturaux s'établissent ainsi :

Bouillon ordinaire : pas de développement.

Bouillon-sérum : pousse parfaitement ainsi que nous l'avons constaté au début.

Bouillon-ascite : trouble uniformément le milieu.

Gélose ordinaire : donne en 24 heures une culture abondante sous forme de petites colonies grisâtres, à bords nets, centre surélevé rappelant par leur taille les colonies d'entérocoques.

Gélose-ascite : mêmes caractères que sur gélose ordinaire, mais la culture n'est pas abondante.

Sérum coagulé : culture plutôt maigre sans liquéfaction du milieu.

Il ne donne pas d'Indol. Fermente lactose, maltose, glucose, saccharose, lévulose sans production de gaz, et n'attaque pas la mannite.

Il n'est agglutiné par aucun des sérums anti-méningococciques A. B. C. ni au 1/50 ni au 1/25.

Pouvoir pathogène expérimental :

Le pouvoir pathogène du germe a été recherché chez le singe, le lapin, le cobaye et la souris.

Singe. — Le singe M^2, un *Papio sphynx*, inoculé par voie intracérébrale le 19 juin 1937 avec le liquide céphalo-rachidien du malade présente une poussée thermique atteignant 40°8 les 5e, 6e, 7e et 8e jours de l'inoculation.

L'animal qui a perdu de sa vivacité reste assis, se tient la tête avec ses pattes antérieures. Son poil est hérissé ; il ne mange pas et laisse intacts les aliments qui lui sont apportés.

Ce singe meurt le 12 juillet au 23e jour de son inoculation.

Deux hémocultures pratiquées avec du sang du cœur alors qu'il agonisait sont restées négatives. Par contre, quelques gouttes de liquide céphalo-rachidien retirées par ponction sacrée et ensemencées en bouillon-sérum nous permettent de retrouver le même germe isolé chez notre malade.

A l'autopsie aucune lésion macroscopique — des frottis faits avec des fragments d'organes ne montrent aucun germe.

Lapin. Cobaye. Souris. — Chez ces animaux, le pouvoir pathogène a été étudié avec une culture de 24 heures sur gélose ordinaire, émulsionnée dans l'eau physiologique à 7,5/1000 à raison de 400 millions de germes au centimètre cube.

a) *Le lapin 829* est inoculé le 3 juillet à la veine marginale de l'oreille, avec 4 cm^3 d'émulsion microbienne.

Il ne fait pas de réaction thermique, l'hémoculture faite 40 heures après l'inoculation avec du sang du cœur reste négative.

L'animal meurt le 1er septembre d'affection intercurrente, alors que son observation avait déjà pris fin.

b) *Le cobaye 1635* est inoculé par voie intrapéritonéale avec 2 cm^3 de la même émulsion ; l'hémoculture pratiquée au 3e jour de l'inoculation est négative ; l'animal vit toujours.

c) *Deux souris n°s 38 et 39* sont inoculées le même jour intrapéritonéalement avec 1 cm^3 d'émulsion.

La première seule succombera le 7e jour de l'inoculation et le germe inoculé sera retrouvé par hémoculture ainsi que sur les frottis d'organes : foie, poumons, cerveau.

Conclusions

Par ses caractères morphologiques et culturaux, par ses réactions biochimiques, le germe que nous avons isolé — et que nous tenons pour l'agent causal de la méningite chez notre jeune malade — s'identifie au *Diplococcus crassus* ou diplocoque de Jaeger et Huebner.

Nous avons établi son pouvoir pathogène vis-à-vis du singe (*Papio sphynx*) et de la souris.

Institut Pasteur et Hôpital général de Brazzaville.

FIÈVRE DE MALTE GUÉRIE CLINIQUEMENT AVEC LE TRAITEMENT TRYPAFLAVINE, 1162 F PERSISTANCE MOMENTANÉE DE MICROCOQUES DANS LE SANG

Par Y. TANGUY

L'action du para-amino-phényl-sulfamide (1162 F) dans les affections à méningocoques nous a suggéré d'essayer le même produit dans un cas de mélitococcie. En effet, dans la fièvre méningococcique comme dans la fièvre de Malte, on rencontre un même tableau pathogénique dû aux décharges bactériémiques successives, sans réactions notables ou dangereuses quant au pronostic vital, mais tenaces et résistantes aux réactions défensives de l'organisme.

Antérieurement, Coronat, Grouès, Thévenet, L. Béthoux et Gourdon et J. Rochedix ont noté, au cours de mélitococcies, une efficacité certaine des dérivés sulfamidés azoïques (rubiazol) utilisés seuls ou associés à d'autres médicaments.

Il en a été de même à l'étranger pour le Prontosil utilisé en injections par Berger et Schwetz, à la suite d'un traitement par

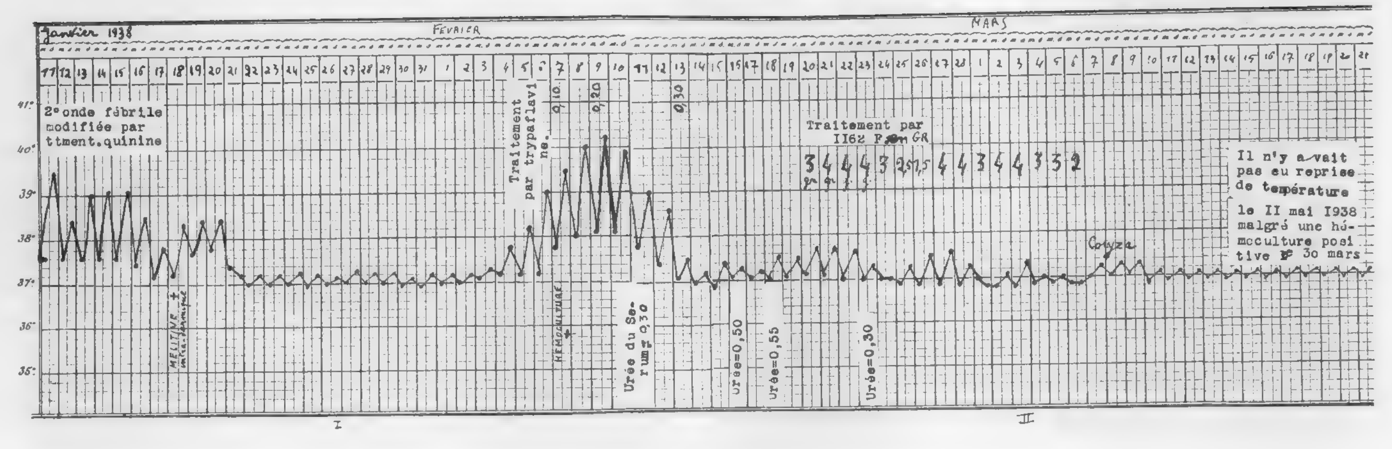


Fig. 1.

a) En janvier 1938, deuxième onde fébrile d'une mélitococcie : trajet modifié par l'absorption de quinine et une intradermo-réaction positive à la mélitine ;

b) En février, troisième onde fébrile typique malgré des injections de trypaflavine : l'urée sanguine passe de 0 g. 30 à 0 g. 55 pour 1.000.

c) Le 20 février, début du traitement par le Septoplix (1.162 F.) *per os* uniquement ; le 24 février et le 1er mars, une diminution de la dose absorbée coïncide avec un clocher thermique léger dans les 48 heures suivantes. Durant ce traitement, on constate le retour à la normale de l'urée sanguine. Trois semaines après la chute de la température, une hémoculture sera positive.

le novarsénobenzol resté inefficace, et par D. Kato et Ch. Lane, et par A. Richardson.

Une nouvelle observation de L. Béthoux, E. Gourdon et Rochedix rapporte une mélitococcie guérie avec un dérivé sulfamidé non azoïque (septazine) : dans ce cas, ils donnèrent des doses plus fortes de médicament et pendant un temps plus long que lors de l'emploi du dérivé azoïque, où ils avaient obtenu la guérison clinique mais avec persistance de microcoques dans le sang. A. E. Francis après un traitement de 4 à 6 jours de sulfanilamide, à la dose de 3 g., présente deux guérisons. Nous-même rapportons ici une observation de fièvre ondulante guérie cliniquement très rapidement — nous n'osons pas dire *par* — mais *avec* l'absorption du 1162 F, essayé après trois injections de trypaflavine qui ne semblèrent pas avoir modifié le tracé thermique de la maladie.

En voici le résumé :

M. E..., 47 ans, doit s'aliter du 15 au 30 décembre 1937 pour un embarras gastrique avec une température oscillant de 38° à 40°, les premiers jours de la maladie, puis qui va en décroissant. Durant cette quinzaine, le malade accuse de petits frissons en fin d'après-midi, maigrit, se plaint d'asthénie et de transpirations nocturnes intenses.

Après cette première phase, il se croit guéri et reprend ses habitudes, quand, le 11 janvier 1938, la température s'élève de nouveau à 39°6, et cette nouvelle onde (à l'aspect modifié par des prises de quinine et d'aspirine) va durer dix jours. C'est à la fin de cette période fébrile que le malade vient nous trouver : l'examen somatique est absolument négatif. Nous conseillons une intradermo-réaction à la mélitine et un séro-diagnostic pour fièvre de Malte. Les deux résultats sont positifs, mais nous ne voyons plus le malade jusqu'au 7 février, au quatrième jour d'une troisième onde.

Traitement. — Nous commençons ce même jour, après une hémoculture, un traitement par la trypaflavine en injections intraveineuses, selon la méthode préconisée par H. Darré et A. Laffaille.

Le premier jour, 10 cg. Deux jours après 20 cg. Quatre jours plus tard, soit le 13 février, après un dosage de l'urée du sérum qui est trouvée normale, troisième injection de 30 cg., à la suite de laquelle l'urée du sérum s'élève de 0 g. 30 à 0 g. 55. De ce fait, nous sommes empêchés de faire une quatrième injection de trypaflavine. D'ailleurs, si la température est redevenue normale au cours de notre traitement, c'est de façon si régulière, en lysis, qu'il est difficile d'affirmer une relation de cause à effet.

Ces deux raisons nous font alors essayer le 1.162 F, à raison de huit comprimés de 0 g. 50 par jour (4 × 2), dès que la température se remet à osciller de 37° à 37°8. Après trois jours de traitement, la température redevient normale, mais une diminution de la dose du médicament, à ce moment, est accompagnée de nouvelles oscillations à 37°8. Reprise de huit comprimés. Nouvel abaissement de la température. A nouveau, une dose moindre du médicament, prise le 1er mars, fait remonter la température à 37°8, 48 heures plus tard.

Pendant 12 jours, il a été nécessaire de garder la dose de 4 g., après

quoi, pendant deux jours, nous avons ordonné 3 g. et enfin, pendant un seul jour, 2 g.

L'hémoculture, faite le 7 mars, était devenue positive après sept jours de séjour à l'étuve et nous avait donné un microcoque ayant tous les caractères morphologiques, culturaux et biologiques du *Micrococcus melitensis*.

Après le traitement et une période afébrile de trois semaines, soit le 30 mars, le convalescent, qui a repris du poids, retourne à ses affaires

Ce jour-là, nous faisons une nouvelle hémoculture qui, à notre grande surprise, devient positive, après un séjour de huit jours à l'étuve. Nous y décelons un microcoque analogue à celui de l'hémoculture précédente.

Le 27 avril, une nouvelle hémoculture est faite. Elle demeure négative à la date du 11 mai.

Conclusions

Tandis que 3 injections de trypaflavine, faites au cours d'une troisième onde fébrile d'une mélitococcie, ne semblent pas avoir modifié la courbe régulière du tracé fébrile, l'absorption du 1162 F coïncide avec le retour rapide à la température normale et avec la reprise du poids.

Une diminution trop rapide de la quantité absorbée du produit, réalisée par deux fois, a amené une reprise de la température, ce qui semble bien indiquer plus qu'une coïncidence, mais il est encore nécessaire d'étudier d'autres observations, avec des doses différentes du 1162 F, pour affirmer la valeur du traitement, tant pour la guérison que pour la prophylaxie, puisque des microcoques peuvent persister plusieurs semaines après la chute de la température.

Avant de terminer, nous ferons remarquer que le 1162 F a pu être absorbé sans aucun inconvénient, malgré l'augmentation de l'urée sanguine, survenue à la suite des injections de trypaflavine. Le malade s'est plaint seulement de très grande asthénie.

INFECTION EXPÉRIMENTALE DU PIGEON PAR UNE SOUCHE VIRULENTE DE *SPIROCHÆTA GALLINARUM*

Par L. PIGOURY

Dans les conditions naturelles, le pigeon ne paraît pas réceptif à la spirochétose de la poule ; du moins, l'infection spontanée n'a jamais été signalée.

Au Levant, au cours d'enzooties de spirochétose, nous avons maintes fois constaté que les pigeons restaient indemnes, même

dans les parquets infectés, au contact des malades. CHAILLOT et SAUNIÉ (1), avant nous, avaient fait la même remarque.

Quant à l'infection expérimentale, les travaux les plus récents (2) mentionnent, à la suite des expériences de MARCHOUX et SALIMBENI, que le pigeon, après injection de sang virulent, présente une petite réaction thermique et un peu de tristesse, sans qu'on puisse trouver de parasites dans le sang.

Par contre KNOWLES, DAS GUPTA et BASU (3), étudiant la spirochétose aviaire aux Indes, indiquent que les pigeons, à un faible pourcentage près, se sont montrés sensibles. De même, SCHARRER (4) signale l'existence de souches de spirochètes de la poule, capables de provoquer, chez le pigeon, une véritable infection avec présence de parasites dans le sang.

Nous-même, après plusieurs tentatives infructueuses, nous avons réussi, une fois, à déterminer, chez le pigeon une infection expérimentale mortelle à *Spirochæta gallinarum*. La souche provenait d'un élevage de Leghorn, de Beyrouth, dans lequel sévissait, depuis plusieurs semaines, une enzootie très meurtrière. Il est intéressant de souligner que des pigeons vivant dans les parquets infectés n'ont présenté aucun symptôme de spirochétose.

OBSERVATION CLINIQUE

Pigeonneau de 2 mois, de race commune.

Le 20 novembre 1936, inoculation intramusculaire de 0 cm^3 75 de sang prélevé sur un dindon infecté expérimentalement. Le 22, c'est-à-dire après une incubation (5) de 48 heures, apparition de spirochètes dans le sang. Leur nombre s'accroît pendant la journée du 22 et diminue le 23. Le 24 on ne voit plus de parasites. L'infection sanguine a duré 40 heures environ.

Symptômes. — A partir du 23 au matin, inappétence, tristesse, plumes hérissées, ailes pendantes, aspect en boule, diarrhée verdâtre. Démarche incertaine, titubante ; chutes fréquentes sur le côté et en arrière, avec rétablissement d'équilibre par appui sur les ailes ou la queue. Placé sur le dos, l'oiseau éprouve de grandes difficultés à se remettre sur ses pieds. Lancé en l'air, il retombe comme une pierre, sans un battement d'ailes. Le 25 au matin, 5 jours après l'inoculation, mort du pigeon.

(1) CHAILLOT et SAUNIÉ. Contribution à l'étude de la spirillose aviaire dans les Etats du Levant. *Bull. Acad. Vétér.*, 1932, V, p. 112.

(2) J. VERGE. Les spirochétoses animales. *III*e *Congrès Path. comparée*, Athènes, 1936, I, Sect. Vétér., p. 33.

(3) KNOWLES, DAS GUPTA, BASU. Studies in avian spirochætosis. Analyse in *Bull. Institut Past.*, 1935, XXXIII, p. 153.

(4) SCHARRER. Sur le comportement des pigeons vis-à-vis de divers échantillons de spirochètes des poules. Anal. in *Rec. Méd. Vétér. Alfort*, 1936, CXII, p. 619.

(5) Nous entendons par incubation, terme impropre ici, le délai séparant l'inoculation de l'apparition des parasites dans le sang.

Lésions. — Cadavre encore en bon état d'embonpoint, en raison de la brièveté de la maladie. Congestion intense des organes abdominaux (foie, rate, intestin). Foie dégénéré, ayant les caractères du foie infectieux ; rate hypertrophiée ; intestin rempli de matières diarrhéiques verdâtres. Pectoraux friables, de couleur saumon, atteints de dégénérescence graisseuse. Les autres muscles, ceux des cuisses et des jambes par exemple, ne sont le siège d'aucune altération apparente.

Le jeune âge du pigeon a sans doute favorisé l'infection ; mais le succès de l'inoculation et l'issue fatale de la maladie ne peuvent s'expliquer rationnellement que par l'intensité de la virulence (1) et du pouvoir pathogène du spirochète. Nous apprécierons ces propriétés dans la maladie naturelle et expérimentalement.

Au cours de l'enzootie déterminée par la souche que nous étudions, tous les malades succombaient 2 à 3 jours, rarement 4, après l'apparition des premiers symptômes. Nous n'avons jamais observé, au Levant, une spirochétose aussi grave. Il est possible que la virulence et le pouvoir pathogène primitifs se soient accrus par passages répétés sur des sujets sensibles.

Les caractères de l'infection expérimentale provoquée, chez la poule, par le même virus figurent dans le tableau suivant. Nous avons juxtaposé les résultats obtenus avec deux souches inoffensives pour le pigeon. Afin que les chiffres soient comparables, nous avons inoculé des sujets de même race et de même âge.

Inoculation à la poule :		Incubation moyenne (heures)	Durée moyenne de l'infection sanguine (heures)	Pourcentage de mortalité
Souche infectante pour le pigeon	A . .	30 à 40	72	100
Souches non infectantes pour le pigeon	B . .	60 à 72	36	50
	C . .	72 à 96	24	

Nous voyons que la souche A se caractérise, vis-à-vis de B et de C, par une incubation brève et une infection sanguine prolongée, autrement dit par une multiplication rapide dans le sang et une résistance relative à la lyse, qui sont le témoignage d'une végétabilité *in vivo*, ou virulence, intense. Le taux de la mortalité déterminée par A est l'indice d'un pouvoir pathogène considérable.

(1) Nous entendons virulence au sens de M. Nicolle : Végétabilité *in vivo*.

L'aptitude de *S. gallinarum* à infecter le pigeon va donc de pair avec une virulence et un pouvoir pathogène très élevés.

En résumé, le pigeon ne semble pas réceptif à la spirochétose de la poule, dans les conditions naturelles. Expérimentalement, nous avons réussi à déterminer, chez un jeune pigeon, une infection mortelle, avec une souche relativement virulente et pathogène de *S. gallinarum*.

Laboratoire Vétérinaire des Troupes du Levant.

COEXISTENCE D'UNE STÉNOSE ŒSOPHAGIENNE ET DE BOUTONS D'ORIENT GUÉRIS SIMULTANÉMENT APRÈS TRAITEMENT STIBIÉ

Par Lucien BRUMPT.

L'observation que nous rapportons nous a paru intéressante parce qu'elle permettait de discuter sans toutefois l'affirmer l'étiologie leishmanienne d'une localisation muqueuse profonde.

M. X..., âgé de 35 ans, originaire de Moscou, fonctionnaire au Turkestan russe, présente, quelques semaines après son arrivée dans ce pays, deux boutons d'Orient dont l'apparition s'accompagne d'une fièvre élevée et persistante. Quinze à vingt jours après le début survient subitement un accès de dysphagie complète d'emblée et permanente. Le malade est immédiatement renvoyé à Moscou où il arrive après un voyage de cinq jours dans un tel état de dénutrition et de déshydratation qu'on pratique d'urgence une gastrostomie.

Les examens radiologique et œsophagoscopique révèlent une sténose organique serrée et le malade est envoyé à Paris pour recevoir un traitement radiothérapique.

A son arrivée une nouvelle radiographie montre un arrêt de la baryte à l'union du tiers moyen et du tiers inférieur de l'œsophage, arrêt complet réalisant une image de cupule à fond régulier. L'œsophage sus-jacent est légèrement et régulièrement dilaté. Au-dessous de la sténose, l'œsophage ne s'injecte pas.

L'œsophagoscopie pratiquée par le docteur Hautant confirme l'existence d'un rétrécissement d'aspect inflammatoire et non cancéreux tellement serré que l'œsophagoscope ne peut être poussé assez loin pour permettre la biopsie.

Dans le doute on institue un traitement radiothérapique et le malade se soumet à 8 ou 10 séances d'irradiation profonde. Aucune

amélioration de la dysphagie n'est observée et le patient est sur le point de partir consulter à Londres quand Mme la Doctoresse Chandroz se demande s'il n'existe pas un rapport entre les symptômes œsophagiens et la leishmaniose cutanée dont l'importance paraît jusque-là très secondaire.

C'est le 20 juillet 1937 que nous voyons le malade pour la première fois au Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine, environ six mois après le début de sa maladie.

Il s'agit d'un homme jeune non fébrile qui paraît peu anémique; il a maigri d'environ 10 kg. depuis le début de sa maladie; mais actuellement il conserve un poids stationnaire grâce à son appétit : en effet, nullement anorexique, il mastique tous ses aliments, les crache dans du bouillon et injecte alors cette bouillie dans sa sonde de gastrostomie.

En outre il est porteur de deux boutons d'Orient : le premier siège sur la deuxième phalange de l'index droit et a un aspect croûteux ; le deuxième qui siège sur la face dorsale du pied droit a un aspect inflammatoire et furonculeux.

Il existe dans l'aine de ce côté une adénite modérée mais l'examen de tous les autres territoires ganglionnaires est entièrement négatif, en particulier on ne palpe aucune adénopathie sus-claviculaire.

Le foie et la rate sont normaux. Le reste de l'examen ne révèle rien d'anormal.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

La numération globulaire montre :

Hématies	3.300.000
Leucocytes	6.700

La formule leucocytaire se décompose en :

Polynucléaires neutrophiles	77
Polynucléaires éosinophiles	1
Lymphocytes	4
Moyens mononucléaires	13
Grands mononucléaires	5
	100

Enfin l'examen du produit de grattage des boutons d'Orient montre une quantité de *Leishmania tropica*.

Nous demandons en outre au malade de se soumettre une fois de plus à l'œsophagoscopie qui permettrait un prélèvement local; mais il s'y refuse formellement.

Dans le doute nous instituons pourtant un traitement stibié dès

le 3 août : le malade reçoit par voie intraveineuse des injections d'Urea-stibamine à raison de 0 g. 20 trois fois par semaine jusqu'à un total de 2 g.

Le 13 août, le malade peut avaler une gorgée d'eau, deux jours après de la mie de pain trempée dans du lait et, à la fin du mois d'août, il va au restaurant et mange normalement sans présenter d'accès de dysphagie même passagère et sans utiliser sa bouche de gastrostomie. La radiographie montre le rétablissement de la perméabilité œsophagienne.

En même temps les boutons d'Orient qui, au début du traitement, sont devenus tuméfiés et douloureux ne contiennent plus de leishmanies mais une flore microbienne variée où prédomine le staphylocoque. Ils sont cicatrisés le 20 septembre, date à laquelle le malade repart pour l'U. R. S. S. guéri de sa dysphagie et de sa leishmaniose cutanée.

En résumé, il s'est agi d'un homme de 35 ans qui a été pris six mois auparavant d'une dysphagie brutale complète et persistante témoignant d'une sténose œsophagienne organique serrée et imposant la gastrostomie.

Certains arguments existent contre le cancer : la conservation de l'appétit et d'un bon état général. La radiologie et l'œsophagoscopie, sans apporter d'éléments diagnostics positifs, semblent infirmer le cancer. La leucocytose n'est pas celle d'un cancer infecté.

Le diagnostic de leishmaniose œsophagienne pourrait à la rigueur être discuté à cause de l'apparition simultanée au cours d'une pyrexie des lésions cutanées et des symptômes œsophagiens et ensuite à cause de leur amélioration parallèle progressive et régulière après un traitement stibié.

Cette hypothèse est sujette à de nombreuses critiques :

1° Les lésions muqueuses sont rarissimes dans le bouton d'Orient ce qui le distingue de la leishmaniose forestière américaine où elles existent dans 20 o/o des cas. Pourtant CHRISTOPHERSON décrivit au Soudan, en 1914, un cas de bouton d'Orient des muqueuses dont la description se rapproche beaucoup des leishmanioses américaines.

L'auto-observation de BOUILLEZ (1917) d'inoculation conjonctivale montre aussi que la *Leishmania tropica* n'a pas une antipathie irréductible pour les muqueuses.

2° La lésion œsophagienne était isolée sans continuité avec des lésions pharyngo-laryngées et faciales. Mais nous savons depuis les publications de CARINI (1911), MIGONE (1913), SPLENDORE (1912), ESCOMEL (1916) à la Société de Pathologie Exotique que les lésions muqueuses sont souvent sans continuité avec les lésions cutanées. Si ces dernières ne sont pas trop éloignées, on peut invoquer la propagation lymphatique (JANSELME et LANGERON, 1914). Si les

ulcérations cutanées sont éloignées et siègent par exemple aux jambes ou aux bras, on doit plutôt penser à une réinoculation accidentelle.

Dans le cas qui nous occupe, il n'est pas impossible que le malade se soit inoculé à la faveur d'une érosion de la muqueuse en ingérant des aliments souillés par la plaie de l'index droit.

Il nous manquera toujours malheureusement la preuve qu'aurait pu nous fournir l'examen biopsique. D'autre part nous ne savons pas si la guérison s'est maintenue et toutes nos questions à ce sujet sont restées sans réponses.

Malgré cette incertitude, il nous a paru utile de soumettre cette observation à la critique des médecins coloniaux.

Discussion.

Dr Rabello, junior. — A propos de la très intéressante communication de M. L. Brumpt nous voulons rappeler deux faits qui, d'ailleurs, se complètent. D'un côté, il est sûr qu'on a beaucoup exagéré la fréquence des localisations muqueuses dans la leishmaniose cutanée d'Amérique. M. Brumpt, lui-même, avec Pedroso en 1913 fut un des premiers à montrer en observant des cas récents, qu'à la lisière des forêts il n'y avait pas plus de 20 o/o de cas à lésions muqueuses. Ed. Rabello insista de même sur ce point et n'admet même pas plus de 10 o/o pour ces localisations. L'autre observation sur le cas de L. Brumpt est celle-ci : tous les jours on voit apparaître dans la littérature sur cette question des cas de Bouton d'Orient à lésions muqueuses. Le cas de Vernoni et Ferrari, cité par Muracelli, est tout à fait remarquable parce qu'il s'agit d'un malade qui n'avait jamais abandonné Rome, où il demeurait. En 1933, Sarnelli signala même une maladie orientale à lésions muqueuses de type américain, existant en Arabie à l'état endémique.

NOTE SUR *TRYPANOSOMA VIENNEI* LAVIER 1921 = *TR. GUYANENSE* LEGER ET VIENNE 1919

Par J. COLAS-BELCOUR

En 1919, M. Leger et M. Vienne (1) signalaient la présence d'un nouveau trypanosome dans le sang de bovins de la Guyane fran-

(1) M. Leger et M. Vienne. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XII, 1919, p. 258.

çaise qui présentaient une anémie progressive à évolution lente, mais fatale, avec amaigrissement, œdèmes, diarrhée, larmoiement, jetage et, enfin, parésie des membres postérieurs. Ils l'appelèrent *Tr. guyanense*, ignorant que ce nom avait déjà été donné, en 1912, par F. MESNIL à un trypanosome d'oiseau découvert par BRIMONT ; ainsi que l'a proposé G. LAVIER (1), il convient de lui attribuer le nouveau nom de *Tr. viennei*.

Ce trypanosome a été retrouvé chez des bovins malades du Vénézuéla (2), de la Guadeloupe et de la Martinique (3-4-5-6).

M. LEGER et VIENNE décrivirent leur trypanosome et établirent sa diagnose différentielle avec les autres trypanosomes sud-américains signalés chez les Equidés, *Tr. venezuelense* Mesnil, *Tr. equinum* Voges et *Tr. hippicum* Darling.

MESNIL analysant ce travail, la même année, rapprocha aussitôt *Tr. viennei* du trypanosome africain *Tr. cazalboui* Laveran (= *Tr. vivax* Ziemann).

En 1937, F. MESNIL reçut de M. XAVIER, vétérinaire à Fort-de-France, qui avait observé les premiers cas de trypanosomiase bovine à la Martinique dont parle M. CAROUGEAU, une souche de ce trypanosome sur mouton ; nous avons ainsi eu l'occasion de l'examiner comparativement, sur le frais, avec une souche de *Tr. vivax* obligeamment envoyée à F. MESNIL par MM. J. RODHAIN et L. VAN DEN BERGHE de l'Ecole de Médecine tropicale d'Anvers, et, sur frottis colorés avec différentes préparations de la Collection du laboratoire de Protozoologie de l'Institut Pasteur. Nous résumons les caractères de *Tr. viennei* déjà bien connus et insistons plus particulièrement sur les courbes biométriques que nous avons établies pour ce flagellé, suivant la méthode employée par Sir D. BRUCE (7) pour divers trypanosomes africains et justement pour *Tr. vivax* (8) auquel il convient de le comparer.

Tout comme ce dernier, *Tr. viennei* est doué d'une remarquable mobilité qui a frappé tous ceux qui l'ont observé ; il peut rester un instant dans un même champ, mais le plus souvent il le traverse rapidement, chassant énergiquement les globules rouges sur son passage ; il est peu visible et souvent rare entre les accès, aussi le

(1) G. LAVIER. Les parasites des Invertébrés hématophages. *Thèse Fac. Méd. Paris*, 1923.
(2) E. TEJERA. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XIII, 1920, p. 297.
(3) H. FABRE et M. BERNARD. *Ibid.*, XXIX, 1926, p. 435.
(4) M. CAROUGEAU. *Ibid.*, XXII, 1929, p. 246.
(5) M. FABRE. *Ibid.*, XXII, 1929, p. 668.
(6) R. ROSE ROSETTE. *Bull. Soc. Sci. Méd. de la Martinique*, VI, 1935, p. 30.
(7) Sir D. BRUCE. *Repts. of the Sleep. Sick. Com.*, X, 1910, p. 15.
(8) Sir D. BRUCE. *Ibid.*, XI, 1911, p. 150.

mouvement qu'il imprime aux globules de la préparation décèle-t-il, en premier lieu, sa présence.

Sur les préparations colorées, nous retrouvons sensiblement les mêmes caractères morphologiques que Bruce avait donnés pour *Tr. vivax*. Le noyau ovalaire, central ou légèrement antérieur, s'engage parfois dans l'extrémité plus effilée du flagellé. Le blépharoplaste relativement gros, terminal ou subterminal, est situé dans une zone moins colorée du cytoplasme postérieur; Bruce insistait, lui aussi, sur l'aspect du cytoplasme de cette région chez *Tr. vivax* qu'il notait, « plus clair, avec une délicate structure alvéolaire ».

La membrane ondulante toujours étroite, souvent peu évidente, est presque rectiligne ou présente quelques fines ondulations dans sa partie antérieure ; elle est plus visible sur les grosses formes qui vont se diviser. Cette membrane est si caractéristique qu'elle permettrait de distinguer *Tr. viennei* des autres trypanosomes sud-américains chez lesquels elle est large et fortement plissée. Il existe toujours un flagellé libre d'environ 6 µ de longueur.

L'extrémité postérieure du corps souvent mousse ne nous paraît pas toutefois aussi arrondie que celle des trypanosomes africains du groupe *cazalboui-vivax*. Les dimensions données pour *Tr. viennei* par les divers observateurs varient légèrement quant aux formes extrêmes, c'est ainsi que nous relevons :

Leger et Vienne . .	16 à 26 µ 5 × 1 à 3 µ.
Tejera	16 à 23 µ 5 × 1 µ 5.
Montestruc (1) . .	20 à 28 µ × 1,5 à 2 µ 5.

Nos mensurations effectuées sur les trypanosomes du sang d'un mouton et d'un chevreau nous ont donné :

Trypanosomes du mouton.	18 à 29 µ × 1,5 à 2 µ.
» de chevreau.	18 à 28 µ × 1,7 à 2 µ.

Ces chiffres sont voisins de ceux donnés par Bruce pour des *Tr. vivax* mesurés dans le sang de bovins et de chèvres de l'Ouganda, 16 à 29 µ × 2 à 3 µ, et de ceux que nous avons obtenus pour les trypanosomes d'un frottis de sang de vache, déterminés comme *Tr. angolense* = *Tr. cazalboui* 19 à 29 µ × 1,5 à 2 µ 5.

Bruce, pour obtenir les longueurs des trypanosomes nécessaires à l'établissement des courbes biométriques qu'il considère comme

(1) E. Montestruc a eu l'occasion d'observer ce trypanosome sur les bovins de la Martinique et la diagnose qu'il en a donnée est reproduite par Rose Rosette, *loc. cit.*



LÉGENDE DES COURBES

Courbe en trait plein N° 1. Pourcentage des longueurs de *Tr. viennei*, mesurées sur 100 trypanosomes du sang du mouton.

Courbe en trait plein N° 2 Pourcentage des longueurs de *Tr. viennei* mesurées sur 182 trypanosomes du sang du chevreau et du mouton.

Courbe en trait interrompu N° I. Pourcentage des longueurs de *Tr. vivax*. Courbe des trypanosomes du bovin « Pordage's Ox » d'après BRUCE (d'après les mesures obtenues sur 80 flagellés).

Courbe en trait interrompu N° II. Pourcentage des longueurs de *Tr. vivax*, d'après BRUCE. Courbe obtenue d'après 180 mesures de trypanosomes de chèvres et de bœufs infectés de la souche « Uganda ».

l'une des caractéristiques de l'espèce, dessinait à la chambre claire le contour aussi exact que possible du flagellé grossi 2.000 fois et mesurait sa ligne médiane avec un compas aux pointes écartées de 2 mm. ; chaque transport de l'instrument étant égal à 1 μ.

Nous avons dessiné à la chambre claire, avec un grossissement de 1.600, 100 trypanosomes provenant d'un mouton infecté de *Tr. viennei* et 82 d'un chevreau sur lequel on avait fait un passage ; nous avons mesuré, au curvimètre, la ligne médiane de chaque flagellé, la reportant ensuite à l'échelle correspondante pour avoir la dimension en μ.

Ces chiffres peuvent être comparés, au point de vue de leur valeur numérique, à ceux donnés par Bruce pour *Tr. vivax :* la courbe biométrique des trypanosomes du bovin « Pordage's Ox » portait sur 80 flagellés et celle plus générale était établie d'après 180 trypanosomes provenant d'un ensemble de bœufs et de chèvres infectés de sa souche « Uganda ».

La longueur la plus fréquente des trypanosomes martiniquais est d'environ 24 μ (24 μ également d'après Bruce pour les trypanosomes du « Pordage's Ox » et 25 pour les trypanosomes de bovins et de chèvres). Toutefois, ces chiffres sont sujets à variation, car ils dépendent de la minceur du frottis et de sa confection. C'est ainsi que, sur un frottis épais du sang d'un bœuf infecté de la Guadeloupe, les trypanosomes rétractés au cours d'une dessiccation trop lente, nous ont donné une courbe d'allure identique à celles obtenues avec la souche martiniquaise, mais la longueur la plus fréquemment observée n'était que de 22 μ ; Bruce notait d'ailleurs toujours, dans chacun de ses tableaux, le mode de fixation et de coloration utilisés.

Cette parenté morphologique du trypanosome antillais, *Tr. viennei*, avec le *Tr. vivax*, agent de la *souma* des Bovidés et des Equidés de l'Afrique tropicale est comparable à celle, signalée par Mesnil (1), entre le *Tr. venezuelense* des chevaux du Vénézuela et le trypanosome si répandu dans l'Ancien Continent, *Tr. evansi*, trypanosome dont G. Lavier (2) a montré, en outre, la filiation certaine avec *Tr. equinum* du mal de Caderas.

Y a-t-il lieu de penser à un apport du *Tr. vivax* africain dans les régions où s'est montré *Tr. viennei ?*

Il est possible que l'agent de la Souma ait été importé avec des zébus amenés au Vénézuela (Tejera) et de là qu'il ait gagné la Guyane. Quant aux Iles de la Martinique ou de la Guadeloupe, on peut penser soit à un apport vénézuélien (Carougeau), soit à une

(1) F. Mesnil. *Bull. Soc. Path. exot.*, III, 1910, p. 380.
(2) G. Lavier. *C. R. Soc. Biol.*, CI, 1929, p. 833.

importation directe africaine par du bétail sénégalais (ainsi que le pensent, pour la Guadeloupe, FABRE et BERNARD). Notons, enfin, que ces derniers auteurs ont émis également l'hypothèse plus favorable à une autre origine que le *Tr. viennei* aurait pu venir à la suite d'une importation de mulets argentins (?). Tous les observateurs s'accordent cependant pour dire que cette trypanosomiase bovine n'est point une maladie autochtone de nos Antilles, ni du Vénézuela, mais qu'elle y a été importée récemment, ce qui cadrerait bien avec l'hypothèse de F. MESNIL concernant l'étroite parenté de *Tr. viennei* et de *Tr. vivax* (*Tr. cazalboui*). La question de l'identité de ces deux trypanosomoses sera examinée ultérieurement.

LE TRYPANOSOME DES ANTILLES, *TRYPANOSOMA VIENNEI* A-T-IL PERDU L'APTITUDE A ÉVOLUER CHEZ LES GLOSSINES?

Par E. ROUBAUD, J. COLAS-BELCOUR et H. GASCHEN

La parenté morphologique, si ce n'est l'identité relevée entre le trypanosome des Ruminants des Antilles et de la Guyane *Tr. viennei* et le *Tr. vivax* (*cazalboui*) de l'Afrique tropicale posait la question de savoir comment se comporterait ce virus américain, probablement importé depuis un certain nombre d'années de la Côte d'Afrique, s'il était replacé en présence de l'hôte intermédiaire normal pour l'Afrique : la tsétsé. Afin d'éclaircir ce curieux point biologique, et à l'instigation de M. MESNIL, nous avons réalisé des expériences diverses dont le détail est exposé ci-après.

I — Une cage de 11 *Gl. palpalis* reçues à l'état de pupes de l'Ouganda (1) et nouvellement écloses au laboratoire, est formée le 17 novembre. Les mouches sont mises à piquer et se gorgent presque chaque jour sur des animaux porteurs de *Tr. viennei* dans les conditions suivantes :

Les 17-18 novembre les mouches piquent le chevreau II (Tr. —).
Le 19, repas sur mouton II (Tr. +).
Le 20, repas sur mouton II (Tr. o).
Le 22, repas sur chevreau II (Tr. +).
Le 23, repas sur chevreau II (Tr. +++).
Le 24, repas sur chevreau II (Tr. +++).

(1) Nous adressons nos remerciements à M. le Directeur du Service Médical de l'Uganda, à M. G. SAUNDERS et à M. le Docteur VAN HOOF pour les pupes de glossines qu'ils nous ont si obligeamment envoyées.

Le 25, repas sur mouton II (Tr. +++).
Le 26, repas sur mouton II (Tr. +).
Le 27, repas sur mouton II (Tr. +).
Le 28, repas sur mouton II (Tr. o).
Le 30, repas sur mouton II (Tr. +).

Les différentes mouches du lot, sacrifiées et examinées successivement à des dates diverses échelonnées du 19 novembre au 1er décembre, ne montrent aucun trypanosome vivant dans le tube digestif, ni aucune forme évolutive dans la cavité labiale ou l'hypopharynx.

II. — Une cage de 24 *Gl. palpalis* issues de pupes de l'Ouganda et nouvellement écloses au laboratoire est constituée à partir du 21 novembre. Les mouches sont mises à piquer successivement :

Le 23 novembre, sur le chevreau II (Tr. +++).
Le 24 novembre, sur le chevreau II (Tr. +++).
Le 25 novembre, sur le mouton II (Tr. +++).
Le 26 novembre, sur le mouton II (Tr. +).
Le 27 novembre, sur le mouton II (Tr. +).
Le 29 novembre, sur le mouton II (Tr. o).
Le 30 novembre, sur le mouton II (Tr. +).
Le 1er décembre, sur le mouton II (Tr. +++).
Le 3 décembre, sur le mouton II (Tr. o).
Le 4 décembre, sur le mouton II (Tr. o).
Le 6 décembre, sur le mouton II (Tr. +).
Le 7 décembre, sur le mouton II (Tr. o).
Le 9 décembre, sur le mouton II (Tr. +).
Le 10 décembre, sur le mouton II (Tr. o).
Le 11 décembre, sur le mouton II (Tr. o).
Le 13 décembre, sur le mouton II (Tr. +).
Le 15 décembre, sur le mouton II (Tr. o).
Le 17 décembre, sur le mouton II (Tr. +).

Les différentes mouches du lot, sacrifiées et examinées successivement à des dates diverses échelonnées du 26 novembre au 27 décembre, ne montrent aucun trypanosome vivant dans le tube digestif ni aucune forme évolutive dans la cavité de la trompe ou de l'hypopharynx.

III. — Une cage de 26 *Gl. palpalis* issues de pupes reçues de l'Ouganda et nouvellement écloses, est constituée à partir du 30 novembre. Les mouches sont mises à piquer sur animaux porteurs de *Tr. viennei* dans les conditions suivantes :

Le 30 novembre, repas sur mouton II (Tr. n. rares).
Le 1er décembre, repas sur mouton II (Tr. +++).
Le 3 décembre, repas sur mouton II (Tr. o).
Le 4 décembre, repas sur mouton II (Tr. o).
Le 6 décembre, repas sur mouton II (Tr. +).
Le 7 décembre, repas sur mouton II (Tr. o).
Le 9 décembre, repas sur mouton II (Tr. +).
Le 10 décembre, repas sur mouton II (Tr. o).
Le 11 décembre, repas sur mouton II (Tr. o).
Le 13 décembre, repas sur mouton II (Tr. o).
Le 15 décembre, repas sur mouton II (Tr. o).
Le 27 décembre, repas sur mouton II (Tr. o).
Le 29 décembre, repas sur mouton II (Tr. +).
Le 31 décembre, repas sur mouton II (Tr. o).

Le 3 janvier, repas sur mouton II (Tr. +).
Le 6 janvier, repas sur mouton II (Tr. o).
Le 7 janvier, repas sur mouton II (Tr. o).
Le 10 janvier, repas sur mouton II (Tr. o).
Le 12 janvier, repas sur mouton II (Tr. o).
Le 14 janvier, repas sur mouton II (Tr. o).

Les différentes mouches du lot, sacrifiées et examinées successivement à des dates diverses échelonnées du 3 décembre au 14 janvier, ne montrent aucun trypanosome vivant dans le tube digestif ni aucune forme évolutive dans la cavité de la trompe ou de l'hypopharynx.

IV. — Un cage de 20 *Gl. tachinoïdes* reçues à l'état de pupes de la Volta noire dans la Gold Coast, est formée à partir du 29 janvier 1938. Les mouches sont mises à piquer à peu près tous les jours sur un mouton infecté de *Tr. vienneï* jusqu'au 9 mars. Le mouton, en état d'infection chronique, a présenté des trypanosomes dans le sang, contrôlés aux dates suivantes du repas des mouches : les 12, 16, 17, 19, 23, 29, 30 février et 3 mars.

6 mouches furent examinées dans le courant du mois de février, les 14 autres du 2 au 9 mars. Résultat : aucune mouche n'a présenté de trypanosomes soit dans le tube digestif, soit dans la cavité de la trompe ou dans l'hypopharynx.

Si l'on se réfère aux résultats d'infection expérimentale, généralement faciles, obtenues avec le *Tr. cazalboui* (*vivax*) chez *Gl. palpalis* et *Gl. tachinoïdes* par les différents auteurs qui ont opéré avec les virus naturels en Afrique (G. Bouet et E. Roubaud ont obtenu, après un seul repas plus de 66 o/o d'infections salivaires positives et Roubaud (1) davantage encore) on ne peut qu'être frappé des échecs constants de nos essais réalisés avec ces deux mêmes espèces de Glossines pour le virus martiniquais. Si le nombre des Glossines utilisées n'était pas des plus élevés, il était cependant très comparable à celui des essais réalisés au Soudan et au Dahomey par Bouffard et par Bouet et Roubaud. D'autre part, la multiplication ininterrompue des repas infectants réalisés chaque jour pendant des semaines et sur des animaux différents, en état ou non de crises parasitaires, eût dû largement multiplier les chances d'infection des Glossines dans le cours de nos essais. De nos résultats constamment négatifs, il semble incontestablement permis de conclure que le virus martiniquais n'est pas apte à évoluer chez les Glossines.

La non transmissibilité par les Glossines de ce virus qui sévit en dehors de l'aire géographique de ces mouches apparaît donc introduire une différence fondamentale entre le virus martiniquais et le *Tr. vivax* ou *cazalboui* sévissant dans les zones à tsétsés.

(1) Voir E. Roubaud. Les modalités atypiques du développement des trypanosomes chez les Glossines. *Ann. Inst. Pasteur*, 1935, LV, p. 340.

C'est ici le lieu de se demander si le trypanosome antillais ne représente pas une souche de *Tr. vivax* ayant perdu purement et simplement l'aptitude à l'évolution cyclique chez les Glossines. On sait que la disparition de l'aptitude évolutive survient non seulement, ainsi que les expériences anciennes de E. Roubaud l'ont établi, pour des virus à tsétsés depuis longtemps entretenues par passages mécaniques, mais parfois même, selon les expériences de L. H. Duke (1), celles de L. Van Hoof et C. Henrard (2), de Roubaud et Colas-Belcour (3), pour certains virus (*Tr. gambiense*, *Tr. brucei*), après un seul passage mécanique chez un animal de laboratoire (4).

En conclusion nous sommes amenés à penser que le virus antillais pourrait représenter un *cazalboui* ou *vivax* qui, privé de son vecteur naturel, la Glossine, a perdu son aptitude à évoluer chez elle. Sans doute a-t-il pu trouver, comme celui du Venezuela, parmi les nombreux insectes piqueurs locaux, soit un hôte vicariant, soit plus vraisemblablement un agent de transmission mécanique particulièrement favorable. Signalons à ce sujet que les différents observateurs locaux ont déjà fait allusion au rôle possible soit des Tabanides, soit de certains moustiques.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR UN TRYPANOSOME DES RUMINANTS DE LA MARTINIQUE

Par F. MESNIL †, Ch. PÉRARD et A. PROVOST

Fabre et Bernard (5) ont signalé ici même, en 1926, l'existence d'un foyer de trypanosomiase bovine à la Guadeloupe sans pouvoir identifier le trypanosome agent de la maladie. Ils pensaient que

(1) H. L. Duke. Final Rept. League of Nations, Int. Com. Human Trypanosomiasis 1928, pp. 21, 116 i, *Parasitology*, XXII, 1930, pp. 490-505 ; *ibid.*, XXIII, 1931, p. 325.

(2) L. Van Hoof et C. Henrard. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, XIII, 1933, p. 26.

(3) E. Roubaud et J. Colas Belcour. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXIX, 1936, p. 500.

(4) Sur un lot de 11 *Gl. tachinoïdes* de la Gold Coast qui furent mises à piquer sur un mouton inoculé avec la souche belge de *Tr. cazalboui* aucune ne s'est infectée, ce qui laisserait peut-être supposer que ce virus africain entretenu en Europe a également perdu son aptitude à évoluer cycliquement dans les Glossines.

(5) A. Fabre et M. Bernard. Sur un nouveau foyer de trypanosomiase bovine observé à la Guadeloupe. Ce *Bull.*, XIX, 1926, p. 435.

« ce parasite avait pu être introduit il y a une cinquantaine d'années avec le bétail sénégalais importé à cette époque ».

Dans la discussion qui suivait cette communication, M. MESNIL à qui avaient été adressés des frottis de sang de deux bœufs infectés, faisait connaître qu'à son avis « les trypanosomes de ces frottis paraissent appartenir au type *cazalboui* (*vivax* des auteurs anglais et allemands), agent de la Souma des bovidés et des équidés de l'Afrique tropicale ». Et il ajoutait, ce qui nous permettra d'abréger la bibliographie de cette question : « Déjà MARCEL LÉGER et VIENNE (1), puis TEJERA (2) ont fait connaître une trypanosomiase des bovidés de la Guyane, du Venezuela, dont le parasite, d'après les descriptions de ces auteurs, doit être voisin du trypanosome vu par FABRE et BERNARD. De plus, ce trypanosome n'a pu être inoculé aux animaux de laboratoire, ce qui est encore un caractère du *Tr. cazalboui* ».

L'an dernier, M. XAVIER, vétérinaire à la Martinique, ayant bien voulu, lors d'un voyage en France, amener un mouton infecté naturellement par un trypanosome non identifié, M. MESNIL a pensé qu'il serait intéressant d'essayer de résoudre le problème de la nature de la trypanosomiase des ruminants des Antilles. Dans ce but, nous avons effectué divers passages sur chevreau, mouton et cheval, et, afin d'essayer la méthode de l'immunité active croisée, nous avons inoculé un autre mouton avec un *Trypanosoma cazalboui* authentique provenant du Congo belge, envoyé à M. MESNIL par M. VAN DEN BERGHE, Professeur à l'Ecole de Médecine tropicale d'Anvers.

C'est l'état actuel de ces expériences, non encore terminées, que nous allons faire connaître.

Le mouton de la Martinique arrivé au laboratoire le 23 juin a montré des trypanosomes dans son sang les 11 et 12 juillet.

A cette date, des animaux de laboratoire (souris, rats, cobayes, lapins) ont été inoculés. Disons d'abord que tous ces essais de transmission ont été négatifs, même avec de fortes doses en opérant sur des animaux très jeunes, âgés pour certains de quelques jours (rats, souris, cobayes) à 2 mois (lapin).

Voici les observations concernant les autres animaux :

Mouton n° 1. — Origine, Martinique, pesant à son arrivée, le 23 juin 1937, 21 kg. 500. La température oscille entre 38° et 40°, qu'elle dépasse les 11 et 12 juillet ainsi que le 26 juillet, dates auxquelles des trypanosomes *très rares* sont constatés dans le sang. L'animal est donc infecté, mais en dehors des trois dates ci-dessus les examens directs sont négatifs.

(1) M. LÉGER et M. VIENNE. Ce *Bull.*, XII, 1919, p. 258.
(2) E. TEJERA. Ce *Bull.*, XII, 1920, p. 297 (V. en particulier p. 303).

Chevreau n° 1. — Poids 10 kg. 700. Inoculé sous la peau le 3 juillet 1937 avec 10 cm³ de sang citraté du mouton précédent. Température initiale : 37°6. Le 12 juillet on constate une brusque élévation de température (39°7) coïncidant avec l'apparition de trypanosomes très rares dans le sang. Le lendemain (38°4) l'examen du sang redevient négatif à l'examen. Meurt le 10 août en état de cachexie extrême.

Chevreau n° 2. — Poids initial 11 kg. 300, 3 mois 1/2. Reçoit le 2 septembre 1938, dans le tissu conjonctif sous-cutané, 20 cm³ de sang citraté du mouton n° 1. Les trypanosomes apparaissent dans le sang le 6 septembre (très rares), ils sont plus nombreux (non rares) les jours suivants. Les examens quotidiens sont positifs jusqu'au 8 octobre, puis du 18 au 21, du 25 au 29 octobre. Au mois de novembre les examens sont positifs les 2, 5, 8, 15 (nombreux), 18, 22, 23, 24 (nombreux) et 30, négatifs les autres jours.

L'infection semble ensuite devenir plus chronique; on constate par intermittences de moins en moins fréquentes la présence de trypanosomes dans le sang au cours des mois de décembre, janvier, février (= 0), mars (17, 18, 19), avril (20 et 21). Depuis cette date les examens sont négatifs et l'animal meurt le 8 mai 1938 en hypothermie (36°2) et dans un état de cachexie avancée ; il pesait 16 kg. le 8 avril et depuis cette date il avait continué de maigrir.

L'infection avait presque complètement arrêté sa croissance ; les testicules et les cornes ne s'étaient pas développés ; il avait conservé la taille d'un jeune chevreau de 3 à 4 mois et, en 8 mois, son poids avait augmenté de moins de 5 kg.

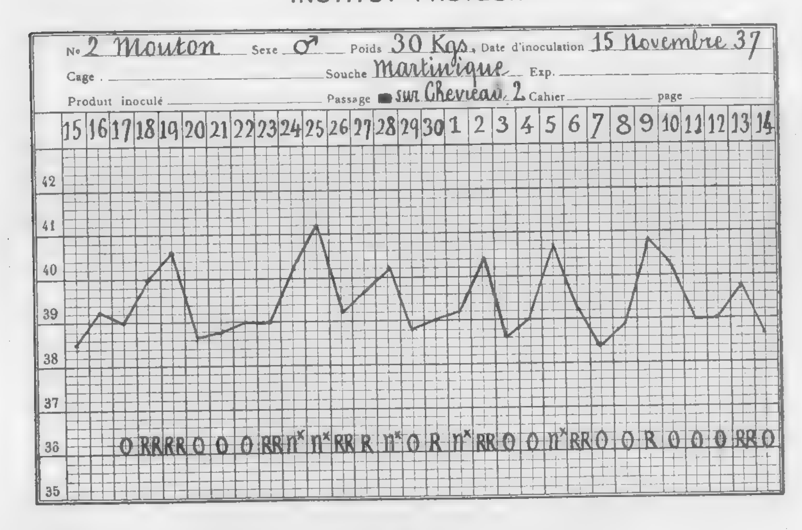


Fig. 1.

Mouton n° 2. — Poids initial 30 kg. Inoculé le 15 novembre sous la peau, avec 10 cm³ de sang citraté du chevreau n° 2 (trypanosomes nombreux).

L'animal se montre infecté le 18. L'examen de la feuille de température ci-contre (fig. 1) montre encore mieux que dans les infections précédentes, que les résultats positifs des examens coïncident avec l'élévation de la température. L'intermittence des résultats positifs s'espace progressivement. Le 19 mars on trouve des parasites nombreux dans le sang. Depuis cette date, tous les examens ont été négatifs jusqu'au 30 avril; positifs les 30 avril et 1er mai, et ensuite négatifs jusqu'à ce jour. L'animal pèse 40 kg.

Cheval. — Cet animal, une jument de 1/2 sang en bon état pesant 527 kg. et âgée d'une douzaine d'années, reçoit le 19 janvier 1938, sous la peau de l'encolure, 10 cm^3 de sang citraté du mouton n° 2 contenant des trypanosomes. Température initiale 37°4.

Les jours suivants les variations thermiques sont infimes (de 37° à 37°5), les examens du sang négatifs. Si bien que le 4 février on se décide à faire une triple centrifugation du sang ; résultat négatif.

Une collection purulente s'est formée au point d'inoculation; guérison normale après débridement.

Les examens continuant à être négatifs et la température inférieure à 37°5, on estime, le 25 février, que l'animal ne s'est pas infecté.

Le 26 février 1938 une nouvelle inoculation de 15 cm^3 de sang du mouton n° 2, positif, est faite dans la *jugulaire*. Température 37°. Le 12 mars, la température est de 38°8 et des trypanosomes (très rares) sont constatés dans le sang, ainsi que le 14 mars. En même temps, le 12 mars apparaissent une urticaire généralisée et une lymphangite très douloureuse aux deux membres postérieurs. L'animal marche péniblement en écartant les membres : ses lésions d'urticaire consistent en petites élevures cutanées recouvrant tout le corps; elles sont généralement circulaires, des dimensions d'une lentille à celles d'une pièce de 1 franc; le poil est hérissé à leur surface. Elles doivent représenter en plus petit les élevures cutanées qui ont valu à la dourine son nom. Ces symptômes se maintiennent jusqu'au 18 mars et se reproduisent le 30 en même temps que les trypanosomes (très rares) réapparaissent dans le sang. L'urticaire, en tous points semblable à celui constaté le 12 mars disparaît à partir du 21 avril. Depuis cette date l'examen du sang a toujours été négatif et la température inférieure à 37°5. On pense que l'animal est guéri et qu'il est en état de se prêter à l'épreuve de l'immunité active croisée avec un *Trypanosoma cazalboui* authentique.

C'est avec l'intention d'effectuer cette épreuve d immunité croisée que nous avions inoculé le 10 février 1938 avec un parasite de cette espèce qui s'est montré très virulent (origine Congo), un mouton français de 41 kg. L'infection a été très rapide. Le 20 février des trypanosomes apparaissent dans le sang; l'animal est mort le 30 mars avant que l'on ait eu le temps de se procurer un nouveau mouton pour effectuer le passage et avant que nos animaux inoculés avec le trypanosome martiniquais aient été en état de subir l'épreuve de l'infection croisée.

Bien que les circonstances ne nous aient pas permis de terminer ces expériences, celles-ci nous permettent cependant de faire, dès maintenant, quelques remarques qui nous paraissent présenter de l'intérêt.

Vis-à-vis du mouton, le virus martiniquais semble être infiniment

moins virulent que le *Tr. cazalboui* africain. D'autre part, chez le cheval, nous avons obtenu difficilement une infection expérimentale, ce qui semble, de prime abord, indiquer une différence entre les deux virus.

On sait en effet quel lourd tribut paient, en Afrique, les équidés à la Souma. L'infection du cheval est fréquente et grave, et c'est cette infection meurtrière des chevaux des escadrons de spahis qui avait d'abord attiré l'attention du vétérinaire militaire Cazalbou. Par contre, l'infection par le virus antillais est limitée aux Ruminants dans les conditions naturelles ; on ne connaît pas d'infection authentique du cheval par ce virus malgré les affirmations de certains auteurs qui semblent s'être bornés à reproduire des dires non vérifiés de leurs devanciers.

L'infection légère et fugace de notre jument, obtenue après un premier échec, et à la suite d'un mode sévère d'inoculation, semble bien représenter la première transmission expérimentale certaine de l'infection de la Martinique au cheval. L'évolution de cette infection expérimentale qui, dans notre cas, apparaît suivie d'une guérison rapide, se traduit par une différence marquée avec l'infection de cet animal par le *Trypanosoma cazalboui*. On peut donc penser que les deux virus ne sont pas absolument identiques. Nous espérons que la suite de nos expériences nous apportera davantage de précisions à ce sujet.

RECHERCHES SUR LA FAUNE ANOPHÉLIENNE AU LAOS

Par M. LEFEBVRE

Ces recherches ont principalement porté sur la détermination des adultes et des larves, l'étude du gîte et du site habituels, de la saison préférée pour chacune des espèces relevées. Les chiffres et pourcentages qui seront donnés concernent une enquête qui a duré une année complète, du mois d'avril 1936 au mois de mars 1937. Pendant cette période nous avons examiné et identifié 4.796 anophèles adultes et 2.320 larves, appartenant à 17 espèces différentes, réparties dans les groupes suivants :

Groupe pseudo-Myzomia.

Le groupe des *pseudo-Myzomia* est représenté au Laos par une seule espèce, *A. vagus* Donitz. C'est de beaucoup l'anophèle le plus fréquent, celui que l'on trouve en tout site, en toute saison. Les

adultes et larves occupent respectivement 63 o/o et 58 o/o de toutes les captures, dépassant de loin les pourcentages des autres espèces.

Groupe *Anopheles* sensu stricto.

Le groupe *Anopheles s. stricto*, est représenté au Laos par cinq espèces : *A. barbirostris* Van der Wulp, *A. hyrcanus* var. *sinensis* Wiedmann, *A. hyrcanus* var. *nigerrimus* Giles, *A. barbumbrosus* Strickland, *A. gigas* var. *baleyi*.

A. barbirostris constitue 11 o/o des captures d'adultes, ce qui le place au 3e rang, avec un pourcentage presque identique à celui de *A. minimus*. A l'état larvaire, il représente 20 o/o des captures. La capture des adultes est particulièrement facile et abondante dans les forêts épaisses et humides de la vallée du Mékong.

A. hyrcanus sinensis n'a été trouvé que dans 2 o/o des captures d'adultes et dans 5 o/o des captures larvaires. Ces chiffres s'opposent à ceux du Tonkin où TOUMANOFF signale que *A. h. sinensis* occupe 17,39 o/o des captures d'adultes et 38,52 o/o des captures larvaires.

A. h. nigerrimus et *A. barbumbrosus* n'occupent qu'une part très faible dans les captures tant à l'état larvaire qu'à l'état adulte. *A. h. nigerrimus* a été relevé 37 fois. *A. gigas*, espèce des hautes altitudes, n'a été trouvé qu'à Phongsaly, situé à 1 450 m.

Groupe néo-Myzomia.

Ce groupe est représenté au Laos par *A. kochi* Dönitz, *A. leucosphyrus* Donitz, *A. punctulatus tessellatus* Théobald.

A. tessellatus est relativement rare, 11 larves et 9 adultes ont pu être capturés en des sites variés. Pour *A. kochi*, il a pu être procédé à la capture de 142 larves et 29 adultes sur respectivement 2.320 et 4.796 larves et adultes, soit 6,1 o/o et 0,6 o/o. Il paraît être assez ubiquitaire.

A. leucosphyrus mérite une mention spéciale. Si au Tonkin cette espèce est particulièrement rare, il nous a été possible dans le Moyen-Laos de procéder à 153 captures d'adultes, soit 3,8 o/o du total. Par contre, 4 larves seulement ont pu être examinées. La caractéristique de *A. leucosphyrus* est son site très spécial, la forêt clairière où il occupe souvent le plus fort pourcentage des captures. Par ailleurs on ne trouve facilement cette espèce qu'entre les mois de juin et octobre, en pleine saison des pluies.

Groupe Neocellia.

Ce groupe comporte quatre espèces : *A. fuliginosus* Giles, *A. maculatus* Théobald, *A. maculipalpis* var. *indiensis* Théobald, *A. philippinensis* Ludlow.

Les captures de *A. maculatus* adulte représentent 1,8 o/o du total. Cette espèce paraît spécialement rechercher les régions accidentées et surtout déboisées. Nous avons relevé sa présence jusqu'à 1.500 m. d'altitude. Il est rare dans les plaines des bords du Mékong. Des captures massives ont pu être faites la nuit, dans les cases abandonnées à flanc de montagne.

A. philippinensis a été trouvé dans 1,4 o/o des captures d'adultes, 2,2 o/o des captures de larves. *A. fuliginosus* a été capturé 14 fois à l'état adulte, 18 fois sous forme larvaire. Quelques adultes et larves seulement de *A. maculipalpis* ont été capturés sur le plateau du Tran-Ninh à 1.200 m. d'altitude et dans le Haut-Mékong.

Groupe Myzomia.

Le groupe *Myzomia* englobe au Laos quatre espèces : *A. minimus* Théobald, *A. aconitus* Dönitz, *A. culifacies* Giles, *A. jeyporiensis* James.

A. minimus représente l'espèce la plus intéressante, étant presque certainement le vecteur principal du paludisme au Laos. Rare dans les plaines qui bordent le Mékong, c'est l'anophèle type de régions accidentées, aux eaux claires et que l'on peut retrouver jusqu'à 1.500 m. d'altitude, en toute saison. Il constitue 11,3 o/o des captures d'adultes (542 sur 4.796). Il occupe le second rang après *A. vagus*. Sa forme larvaire a été rencontrée 81 fois sur 2.320. Il faut signaler la présence probable de *A. minimus* var. *varuna* Lyengar ; huit exemplaires ont été capturés, présentant les caractéristiques données par cet auteur.

A. aconitus, par contre, paraît assez ubiquitaire. On le trouve aussi bien dans les régions de plaines que dans les régions accidentées sans jamais toutefois être en quantité particulièrement dense. 62 adultes et 18 larves ont été capturés, soit 1,3 o/o et 0,7 o/o.

A. jeyporiensis a donné lieu à 43 captures sur 4.796. Les captures provenant presque exclusivement du Haut-Mékong et du Tran-Ninh comprenaient surtout la forme *Tonkinensis S. candidensis*.

A. culicifacies n'a donné lieu qu'à une seule capture en un an. Quelques exemplaires avaient pourtant été capturés par le docteur Monier et par nous-même en 1932 dans le Haut-Laos. Il semble être bien exceptionnel.

Répartition selon les sites des différentes espèces

Ces résultats globaux pour tout le Laos ne donnent qu'une idée imparfaite de la véritable répartition des anophèles et des pourcentages que l'on peut relever dans un site donné : les régions situées sur le versant laotien de la chaîne annamitique, les plaines des bords du Mékong, le massif montagneux du Haut-Laos avec ses vallées profondes ou des plateaux élevés recèlent une faune anophélienne qui leur est caractéristique.

De l'étude de ces diverses régions, nous pouvons définir un certain nombre de sites bien caractérisés au point de vue de la physiographie, de la topographie, de l'altitude.

Plaines des bords du Mékong. — Altitude moyenne, 200 m. Cette région, que l'on pourrait supposer d'un peuplement identique en tous ses points, présente pourtant deux types de faune anophélienne en rapport avec de nettes différences de sites.

1° Plaines basses, presque entièrement cultivées en rizières Très peu de cours d'eau, très peu de forêt dense. Nombreuses mares à buffles. Population importante. C'est l'aspect de la région de Vientiane.

La caractéristique essentielle de cette région est la présence massive de *A. vagus*. *A. barbirostris*, *A. sinensis*, *A. kochi* ne sont qu'une extrême minorité. Il faut signaler toutefois qu'en 1932 quelques rares exemplaires de *A. minimus* et *A. jeyporiensis* avaient pu être capturés.

2° Plaines basses en bordure du Mékong ou de ses affluents, cultivées en rizières mais sur une petite partie ; nombreuses forêts épaisses ou en clairière, quelques ondulations de terre, quelques ruisseaux. Population moins dense.

A. vagus est toujours l'espèce dominante mais *A. barbirostris* est rencontré presque en aussi grand nombre. Rarement capturé dans les habitations, il nous a même paru être l'hôte type des forêts épaisses de plaine où l'on peut le trouver en extrême abondance.

En second plan viennent *A. sinensis*, *A. kochi*, *A. philippinensis*. Mais dans ce site, on rencontre également *A. minimus* et *A. maculatus* en proportion assez faible, il est vrai. Il est à signaler que l'on trouve plutôt *A. maculatus* dans les plaines immédiatement voisines du Mékong, tandis que *A. minimus* semble préférer l'intérieur du pays, les vallées des affluents du Mékong.

Forêt clairière (altitude moyenne, 250 m.). — Il s'agit de vastes plaines, couvertes uniformément d'une végétation peu variée, sou-

vent rabougrie. Les arbres ont un feuillage assez clairsemé. Le sol est fortement imbibé d'eau pendant toute la saison des pluies, avec des flaques d'eau permanentes. Ensoleillement constant. Terres peu fertiles. Population presque nulle.

La caractéristique de ce site est la présence de *A. leucosphyrus*. Il englobe 56 o/o des captures, mais on ne peut pratiquement le capturer que de juin à octobre, pendant la saison des pluies.

Au second rang on note *A. vagus. A. barbirostris*, *A. h. sinensis* sont rares. A signaler dans ce site *A. minimus* et *A. maculatus* (4,4 o/o).

Région de rizières en gradins, à irrigation artificielle (altitude moyenne, 350 m.). — Ce type de site est assez peu fréquent au Laos. On le note surtout dans la région de Luang-Prabang.

L'irrigation des rizières se fait par des petits ruisseaux ensoleillés qui, détournés de leur circulation normale, suivent la ligne des crêtes. Puis l'eau, descendant de gradin en gradin, se collecte au fond du thallweg dans un fossé ombragé.

A. barbirostris, *A. sinensis*, *A. philippinensis* et *A minimus* s'y rencontrent en proportions égales. *A. vagus* est surtout capturé à l'état adulte, provenant probablement de mares. *A. maculatus* est décelé assez facilement, mais néanmoins bien moins fréquemment que *A. minimus*.

Montagnes calcaires. Vallées profondes. Plateaux (altitude de 400 à 1.200 m.). — Très fréquent au Laos, ce site est caractérisé par la présence de *A. minimus* qui occupe la première place, 58 o/o des captures pour l'ensemble de l'enquête. Il est à signaler qu'en certaines localités, au début de la saison des pluies, *A. minimus* occupe parfois 100 o/o des captures. Il est très facilement capturé dans les habitations.

En second plan viennent *A. vagus*, *A. h. sinensis*, *A. jeyporiensis*, *A. maculatus*. *A. jeyporiensis* semble surtout aimer l'altitude et la latitude élevées. On le trouve surtout dans les vallées élevées du Haut-Mékong et du 5e Territoire Militaire et sur le plateau du Tran-Ninh. Personnellement, nous ne l'avons pas retrouvé dans les plaines du Mékong mais il y avait été signalé, à de rares exemplaires il est vrai, en 1932. *A. maculatus* semble avoir pour site préféré les pentes de montagnes déboisées pour la culture en *rays*. Les captures, rares en plein jour dans les locaux habités, ont pu être faites massivement de nuit, dans les cases abandonnées, en montagne.

Régions montagneuses élevées. — Il s'agit du massif montagneux du Haut-Laos s'élevant de 1.300 à 1.800 m.

Dans ce site, deux espèces semblent tenir le premier plan, *A. h. sinensis* et *A. maculatus*. *A. minimus* est fréquemment retrouvé, mais nettement moins que les deux premières espèces ainsi que *A. jeyporiensis*. A signaler *A. gigas* dont on peut trouver des exemplaires dans ce site seulement.

Conclusions

L'enquête sur la faune anophélienne au Laos poursuivie pendant une année de mai 1936 à mai 1937, ayant porté sur l'examen de 4.796 anophèles adultes et 2.320 larves nous a amené aux constatations suivantes :

1° Chaque site physiographique recèle une faune anophélienne qui lui est particulière.

2° Cette faune subit une forte recrudescence en nombre absolu et en nombre d'espèces en mai, juin, juillet, c'est-à-dire au début de saison des pluies, rendant à cette époque particulièrement dangereux le séjour au Laos.

3° *A. vagus* est de beaucoup l'anophèle le plus fréquent. Il est essentiellement ubiquitaire.

A. barbirostris occupe le troisième rang dans les captures.

4° *A. minimus* occupe le second rang. C'est le vecteur principal au Laos. Son site de prédilection est la zone accidentée de moyenne altitude.

A. maculatus et *A. jeyporiensis*, considérés également comme vecteurs sont moins nombreux, paraissent exiger des conditions de site assez spéciales : la montagne déboisée, ensoleillée pour le premier, l'altitude et la latitude élevées et partant le froid pour le second.

5° *A. culicifacies*, vecteur majeur aux Indes et à Ceylan, paraît être exceptionnel.

6° *A. leucosphyrus* est l'hôte caractéristique de la forêt clairière. Son rôle comme vecteur doit être fortement suspecté.

Laboratoire de Vientiane.

A. MINIMUS, VECTEUR PRINCIPAL DU PALUDISME AU LAOS

Par M. LEFEBVRE

Dans une note sur la faune anophélienne au Laos, nous avons indiqué les rapports qui existent entre l'anophélisme et la physiographie d'une région donnée.

Nous allons étudier maintenant les rapports qui peuvent exister entre la faune anophélienne et l'endémie paludéenne. A ce sujet, un fait qui nous a paru caractéristique est la relation très étroite qui unit l'intensité de cette endémie, avec la présence de *A. minimus*. Toute localité, tout site où *A. minimus* est rencontré en grand nombre sont, en règle absolue, gravement infectés. Certes, dans ces sites existent d'autres espèces reconnues pour vectrices, mais leur nombre est parfois infime par rapport au nombre de *A. minimus* que l'on peut capturer.

La proposition inverse n'est néanmoins pas la règle. Si certaines localités, exemptes de *A. minimus*, sont pratiquement indemnes de paludisme, il en est d'autres dont le site spécial n'est pas favorable à *A. minimus* et où l'endémie est sous la dépendance d'autres vecteurs parmi lesquels il faut citer *A. maculatus*, *A. jeyporiensis* et probablement *A. leucosphyrus*. Néanmoins, ces sites sont assez rares et l'on peut considérer que, dans l'ensemble, l'endémie paludéenne qui règne au Laos est sous la dépendance de *A. minimus*.

Le site type de *A. minimus* est la région accidentée, d'altitude moyenne, couverte, tout au moins par endroits, de forêts épaisses, sillonnée d'eau torrentielle.

Cet anophèle est rare, sinon exceptionnel dans les régions basses, plates. Si le gîte préféré de sa forme larvaire est l'eau limpide, bien aérée ou les rivières à courant rapide, il faut noter que, dans les régions où *A. minimus* se trouve en abondance, on peut également la trouver dans les eaux stagnantes, mares à buffles même. C'est probablement cette adaptation qui permet à *A. minimus* de persister toute l'année dans ce site, de pulluler immédiatement dès les premières pluies. Cette adaptation de *A. minimus* aux eaux stagnantes, souillées, pendant la saison sèche, est certainement la cause principale de la constance de l'endémicité palustre qui règne dans ce site.

A Vang-Vieng, gros village situé à mi-chemin entre Vientiane et Luang-Prabang et dont le site répond au type précédemment décrit, nous avons noté en une année, sur 322 captures d'adultes,

232 *minimus*, 84 *vagus*, 1 *barbirostris*, 1 *kochi*, 4 *sinensis*, 6 *maculatus*. L'enquête paludéenne faite dans ce centre révèle un index hématologique de 56 o/o et un index splénique de 83 o/o. Notons par ailleurs, que les index splénique et hématologique relevés au cours de diverses saisons, n'ont montré que des variations insignifiantes. Ce fait coïncide avec la possibilité de capturer toute l'année des exemplaires de *A. minimus*. Toutefois, les captures sont beaucoup plus abondantes au début de la saison des pluies, tant en pourcentage qu'en nombre absolu.

La dissection de 37 *minimus*, au début de la saison des pluies, a montré 2 exemplaires infectés, soit 5,4 o/o. Cet index sporozoïtique pour élevé qu'il soit, cadre avec les données épidémiologiques. Ce centre, comme tout autre où *A. minimus* est rencontré en abondance, est extrêmement dangereux. Une seule nuit passée à Vangvieng ou à Tchépone, point d'entrée au Laos et où *A. minimus* est très abondant, suffit pour contracter des accès palustres. A l'hôpital de Vientiane, il y a constamment en traitement des malades dont le premier accès à *Pl. præcox* éclate entre les 13e et 16e jours qui suivent la nuit passée dans un de ces centres. Nous avons soigné des familles entières tombées malades pour avoir passé une nuit à Tchépone. Dans ce village, FARINAUD signale qu'en 1932, sur 44 *A. minimus* capturés, 4 étaient infectés. Ce taux d'infection est un des plus élevés qui ait été rencontré en Indochine.

Dans ce type de site, *A. maculatus* entre pour une part peu élevée, vu sa rareté, dans la transmission des affections palustres, mais on peut presque en toute certitude éliminer *A. vagus*, *A. sinensis*, *A. kochi*, également présents

Ces espèces, en effet, se retrouvent dans des centres où le paludisme est presque totalement absent, où les index endémiques n'atteignent pas 10 o/o. Elles constituent la quasi-totalité de la faune anophélienne des plaines couvertes de rizières qui entourent Vientiane, en particulier.

Dans ce site, *A. vagus* domine. Il constitue en toute saison la plus grande partie des captures. La dissection de cette espèce a toujours été négative. Pour des raisons identiques, on peut également éliminer *A. philippinensis* et *A. barbirostris*.

Si nous remarquons maintenant que le site préféré de *A. minimus* se retrouve dans tout le massif montagneux du Haut-Laos, sur les pentes de la chaîne annamitique du Moyen et Bas-Laos, on peut prévoir que la plus grande partie du Laos doit récéler *A. minimus*. Les examens des captures faites dans tout le Laos nous ont confirmé la présence de cette espèce depuis la province de Paksé jusqu'aux confins du Yunnam.

Il est pourtant certains sites où le paludisme est intense et où

A. minimus est pratiquement absent ou coexiste, mais pour une part assez faible, avec d'autres espèces reconnues vectrices dans le reste de l'Indochine ou dans d'autres pays voisins. Ces sites ont d'ailleurs moins d'importance tant par leur superficie plus restreinte que par la faible densité des populations qui s'y trouvent.

Les trois espèces qui nous paraissent, dans ce cas, responsables de l'endémie paludéenne, soit conjointement avec *A. minimus*, soit seules, pratiquement tout au moins, sont *A. maculatus*, *A. jeyporiensis* et *A. leucosphyrus*.

A. maculatus est principalement capturé dans les sites bien aérés, ensoleillés et surtout sur les pentes des montagnes où la forêt a disparu pour faire place à la culture du riz de montagne. Lors de prospections nocturnes, dans les cases isolées, il peut occuper 100 o/o des captures. Notons toutefois que *A. minimus* peut coexister dans ce site. Il trouve assez souvent dans le fond d'un ravin le ruisseau et la végétation qui lui conviennent.

En altitude, *A. maculatus* paraît être l'espèce dominante. A Phongsaly, situé à 1.450 m., dans une région de montagnes dénudées, couvertes de hautes herbes où le paludisme sévit sérieusement, il occupe 53 o/o des captures. Les autres espèces rencontrées sont *A. sinensis* (42 o/o), *A. minimus* (3 o/o) et *A. vagus* (2 o/o). Bien que nous n'ayons pas procédé à la recherche de l'infection des glandes salivaires et de l'estomac, chez *A. maculatus*, il semble bien que l'on puisse, par analogie avec les autres pays de l'Indochine et la Malaisie Anglaise, accorder un certain rôle à *A. maculatus* dans la transmission du paludisme au Laos.

A côté de *A. maculatus*, on peut incriminer *A. jeyporiensis*. Cette espèce, reconnue vectrice, se rencontre en général à côté de *A. minimus* dans les vallées du Haut-Mékong et du Nam-Ou, et sur le plateau du Tranninh. On ne la retrouve que dans les régions infectées de paludisme. Mais, vu le petit nombre de captures, sa localisation et ses exigences spéciales au point de vue site, son importance pour l'ensemble du Laos dans la transmission du paludisme nous paraît secondaire.

L'étude de l'endémie paludéenne dans les zones basses de la vallée du Mékong et l'étude de la faune anophélienne correspondante nous ont permis de suspecter également *A. leucosphyrus*. Cet anophèle vit dans un site bien particulier, la forêt clairière où il ne peut être capturé que pendant la saison des pluies, de juin à octobre.

Ce site, relativement salubre en saison sèche pendant laquelle il est très rare de noter des primo-infections, devient particulièrement malsain au début de la saison des pluies, période de prédilection de *A. leucosphyrus*. D'ailleurs en l'espace d'un an, sur 273 ano-

phèles capturés dans ce site, il y avait 153 *leucosphyrus*, 78 *vagus*, 12 *maculatus* et 5 *minimus*. La dissection de 29 *A. leucosphyrus* a montré deux exemplaires porteurs des sporocystes sur les parois de l'estomac.

Conclusions

A. minimus doit être considéré comme le vecteur principal du paludisme au Laos. Son site qui est la région accidentée, à ruissellement abondant et constant, couvrant environ la moitié du Laos, rend sa diffusion importante.

L'intensité du paludisme d'une région est, dans la plupart des cas, proportionnelle au pourcentage des captures de *A. minimus*.

En second plan, conjointement à *A. minimus* et pour des sites spéciaux, il faut incriminer :

A. maculatus dans les montagnes déboisées et dans les sites d'altitude.

A. jeyporiensis dans les vallées élevées du Haut-Laos, de climat plus froid.

A. leucosphyrus probablement, dans les forêts clairières des bords du Mékong.

Enfin, au point de vue épidémiologique, les sites à *A. minimus* sont caractérisés par une hyperendémie constante, tandis que les sites recélant les autres espèces vectrices sont caractérisés par une recrudescence saisonnière au début de la saison des pluies.

Laboratoire de Vientiane.

SUR LA PRÉSENCE EN INDOCHINE MÉRIDIONALE D'UNE ESPÈCE ANOPHÉLIENNE SYLVATIQUE *A. ANNANDALEI*

Par E. FARINAUD

Parmi les anophèles provenant d'une capture effectuée à Krek (Cambodge) sur une plantation située au contact immédiat de la forêt, nous avons pu récemment identifier un spécimen d'adulte femelle appartenant à une espèce non encore décrite en Indochine.

Les caractéristiques morphologiques en sont les suivantes :

Tête. — Trompe noire.

Palpes noirs de même longueur que la trompe, portant sur la face dorsale une tache blanche très nette à la base des trois derniers articles.

Aile. — Costa et sub-costa noires. Une seule tache blanche n'intéressant pas 1 NL à la jonction de la costa et de la sous-costa.

Nervures alaires noires caractérisées par la présence d'écailles volumineuses disposées comme suit :

Trois grosses touffes sur 2 NL à l'origine, à la partie moyenne et à la bifurcation de la branche antérieure et de la branche postérieure. Une touffe à l'origine de 3 NL.

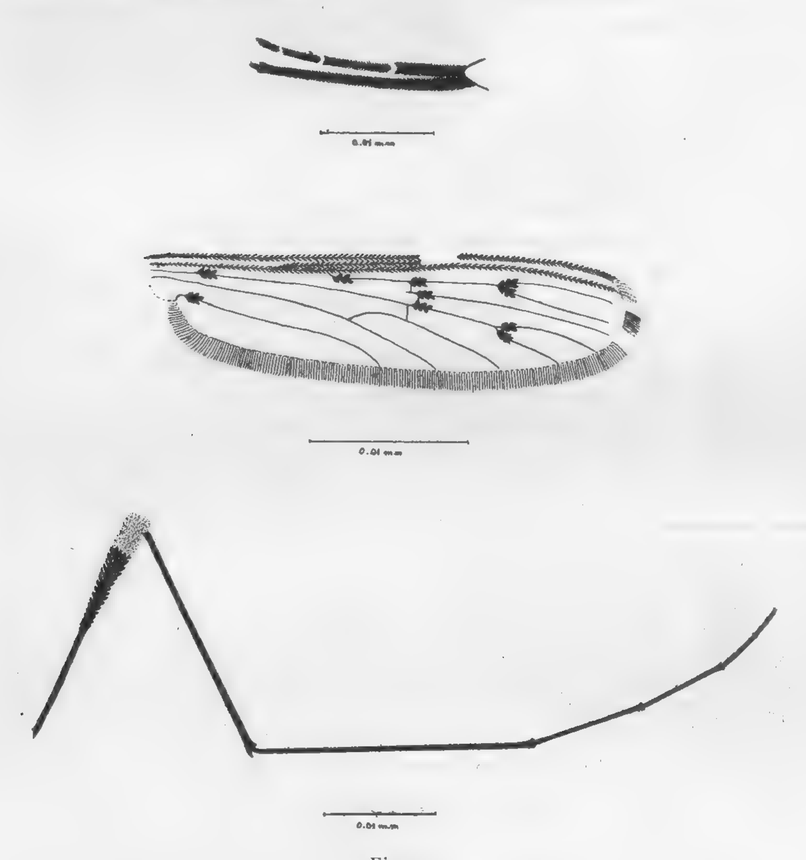


Fig. 1.

Trois touffes sur 5 NL, à l'origine, au milieu et à la bifurcation des 2 branches de la cellule postérieure.

Frange alaire sombre présentant 2 taches claires à l'extrémité de l'aile, la première entre 1 NL et la branche antérieure de 2 NL, la deuxième en face de la terminaison de 3 NL.

Abdomen dépourvu d'écailles.

Pattes. — Pattes postérieures noires présentant à l'extrémité distale du fémur une touffe d'écailles blanches proéminentes surmontées d'une touffe d'écailles noires un peu moins importante.

Pattes moyennes : Petites taches blanches à l'extrémité des fémurs.

Pattes antérieures noires.

Les caractères de la costa — une seule tache blanche — permettent de classer cet anophèle dans le sous-genre *Anopheles* ss. D'autre part, on ne trouve de touffes d'écailles blanches surmontées d'écailles noires à l'extrémité des fémurs des pattes postérieures que dans la série *lophoscelomyia*, dont deux représentants seulement ont été signalés parmi les espèces décrites dans les pays voisins de l'Indochine : *A. asiaticus* (Leicester) et *A. annandalei* (Prashad).

C'est à cette dernière espèce qu'appartient la femelle adulte capturée à Krek, en raison de ses palpes nettement tachetés, de la présence de deux taches blanches à l'extrémité de l'aile et des touffes d'écailles tout à fait caractéristiques que l'on rencontre sur la veination de l'aile. Ces écailles très larges, groupées en amas de 8 à 10, sont tout à fait différentes des écailles que l'on rencontre habituellement sur les nervures alaires. Elles correspondent à ce que Christophers a appelé les « taches ou écailles primitives » (*primitive spotting*).

C'est en 1918 dans l'Inde Anglaise, au Bengale, que *A. annandalei* a été capturé pour la première fois par Prashad. Brug, à Java, a décrit en 1926 sous le nom de var. *djajasanensis* une variété qui se caractérise à l'état adulte par de légères différences de pigmentation sur les pattes antérieures et moyennes. Puri, après une étude systématique de l'espèce, n'admet pas la variété décrite par Brug, mais il en signale par contre une nouvelle, *A. annandalei* var. *interruptus*, dans laquelle la costa présente une interruption très nette sous forme de tache blanche au niveau de la jonction de la costa et de la sous-costa. Cette tache qui se retrouve également chez *A. asiaticus* n'existe pas dans l'espèce type. Elle est présente sur le spécimen dont nous avons donné la description. Celui-ci appartiendrait à la var. *interruptus* décrite par Puri et se rapprocherait ainsi plutôt de la faune de l'Inde que de celle de Java. *A. annandalei* d'après Gater n'a pas encore été identifié en Malaisie.

A. annandalei comme *A. asiaticus* fait partie du groupe des espèces sylvatiques dont les larves se rencontrent dans les trous d'arbres de la forêt. Ces espèces sauvages refusent en général de se nourrir sur l'homme et n'interviennent par conséquent pas dans la transmission du paludisme.

Deux points intéressants sont enfin à signaler : cet anophèle a été capturé dans une maison de coolies, alors que d'après Covell *A. annandalei* n'a jamais été rencontré jusqu'ici dans les habitations. Krek est à moins de 100 m. d'altitude, alors qu'à Java, comme dans l'Inde, l'habitat normal de *A. annandalei* se trouve entre 1.000 et 1.500 m.

Bibliographie

G. Covell. — The distribution of anopheline Mosquitoes. *Ind. Med. Res. Memoirs*, n° 5, p. 52.
G. Covell. — The transmission of malaria. *Ind. Med. Res. Memoirs*, n° 7, p. 10.
B. A. R. Gater. — Aids to the identification of anopheline imagines in Malaya 1935. *Malaria advisory Board*. Kuala Lumpur. F. M. S.
I. M. Puri. — Description of *A Annandalei* var. *interruptus*. *Ind. Jl. of Med. Res.*, XVII, p. 385.

NOTE PRÉLIMINAIRE SUR LA PRÉSENCE EN INDOCHINE MÉRIDIONALE DE *A. BÆZAI* (GATER)

Par E. FARINAUD

Une prospection entomologique faite au poste de Douane situé sur les salines de Comay, à proximité du Cap-Saint-Jacques (Cochinchine), nous a permis de capturer récemment des larves d'anophèles entièrement dépourvues de soies palmées. Cette caractéristique n'appartient qu'à un groupe très limité d'espèces anophéliennes dont aucun spécimen n'avait été rencontré dans la faune indochinoise depuis la capture isolée, faite en 1929 à Phurieng par H. G. S. Morin, de larves analogues qui furent identifiées comme des larves de *A. umbrosus*.

L'examen de l'anophèle adulte, obtenu par élevages individuels à partir de ces larves capturées à Comay, nous fit tout d'abord penser qu'il s'agissait à nouveau de *A. umbrosus*. On pouvait en effet éliminer d'emblée, en présence d'un insecte à palpes entièrement noirs et de même longueur que la trompe, *A. brevipalpis* espèce culiciforme et aussi bien que *A. hunteri* et *A. separatus* qui possèdent des palpes tachetés parmi les espèces anophéliennes décrites dans les pays voisins de l'Indochine et dont les larves sont également dépourvues de soies palmées.

Cependant un examen plus attentif nous permit de constater certaines différences entre l'anophèle type, décrit sous le nom de *A. umbrosus*, et nos spécimens dont les caractéristiques morphologiques sont les suivantes :

A. — Larve

Soies clypéales internes : longues, très rapprochées, ramifiées à l'extrémité.

Soies clypéales externes : implantées sur la même ligne que les soies internes, de même longueur, ramifiées dichotomiquement en 14 à 16 branches.

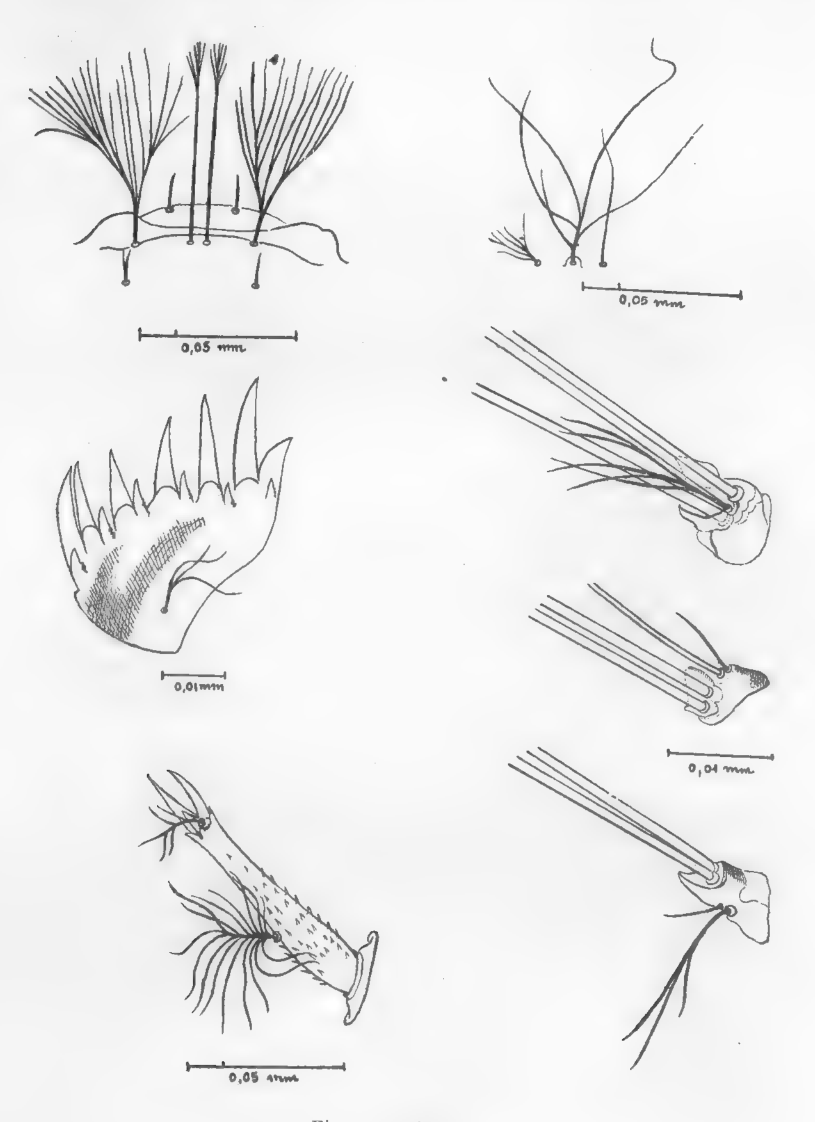


Fig. 1. — Larve.

Soies clypéales postérieures : implantées en arrière et sur la même ligne que les soies externes, simples ou bifides d'un côté.

Soies occipitales internes : un peu plus longues que les soies postérieures, 2 à 3 branches.

Soies occipitales externes : en avant des soies internes, deux fois plus longues avec 4 à 5 ramifications se détachant à partir du tiers inférieur.

Soie antennaire : dorso-interne avec 16-18 branches se détachant à partir du tiers basal.

Soies submédianes prothoraciques : interne plus courte que l'externe et se divisant en 5 fines ramifications ; externe simple ; médiane très longue portée sur un bulbe et se divisant en 5 branches alternes.

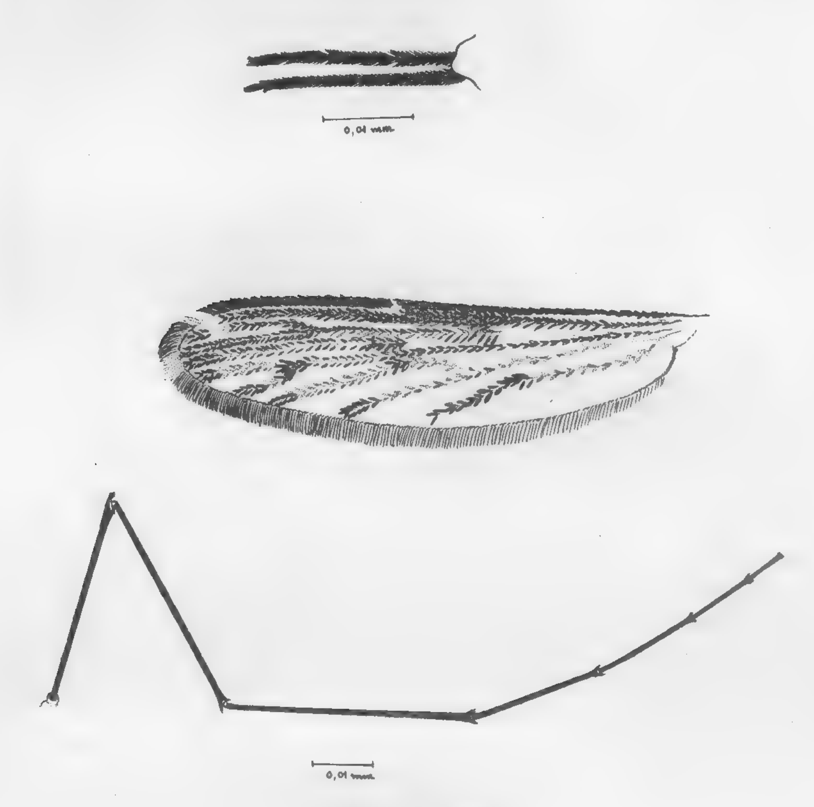


Fig. 2. — Adulte.

Soies pleurales : *prothoraciques* : 3 soies longues simples et une courte divisée en 5 branches; *mésothoraciques* : 2 soies longues simples, une moyenne simple, une très courte; *métathoraciques* : 2 soies longues simples, une courte bifide ou quelquefois trifide une très courte simple.

Soies palmées thoraciques : rudimentaires, réduites à quelques branches filamenteuses.

Soies palmées abdominales : uniquement filamenteuses, possédant 10 à 16 branches selon les segments.

Plaques dorsales : ovalaires sans caractères spéciaux.

Peigne : 6 dents longues et 6 dents courtes alternées.

B. — Adulte

Insecte de taille moyenne d'aspect général très sombre.

Trompe et *palpes* entièrement noirs.

Abdomen complètement dépourvu d'écailles ne présentant que des soies peu abondantes.

Pattes noires sans aucune tache ni bande aux articulations des pattes postérieures.

Ailes : *costa* et *sous-costa* : entièrement noires, la tache blanche subcostale est à peine indiquée par l'absence de quelques écailles. *1 NL* : complètement noire sauf à son extrémité; *2 NL* : tache blanche subterminale à l'extrémité de la branche antérieure, branche postérieure presque complètement noire, deux taches noires sur le pétiole ; *3 NL* : une tache noire à l'extrémité et à la base de la nervure, écailles noires disséminées sur le reste de la longueur; *4 NL* : relativement noire dans sa moitié proximale ; tache noire à l'extrémité de chaque branche et à la bifurcation ; *5 NL* : deux taches noires dont une terminale sur la branche antérieure, une seule tache terminale sur la branche postérieure, écailles noires à la bifurcation ; *6 NL* : noire dans son tiers terminal.

Frange alaire : deux taches blanches seulement à l'extrémité de l'aile, la première de *1 NL* à la branche antérieure de *2 NL*, la seconde à cheval sur *3 NL*. Le reste de la frange alaire est entièrement noir sans aucune interruption.

En dehors de l'absence de soies palmées à l'état larvaire, ces anophèles capturés à Comay se différencient ainsi nettement de *A. barbirostris*, seul anophèle jusqu'ici identifié dans le delta cochinchinois avec lequel la confusion puisse être possible, par les soies clypéales internes, externes et postérieures aussi bien que par les soies thoraciques beaucoup plus fournies chez *A. barbirostris*. L'adulte ne présente d'autre part ni touffe d'écailles ventrales sur le 7e segment abdominal ni interruption sur la frange alaire au niveau de la branche postérieure de 5 NL.

En ce qui concerne la comparaison avec *A. umbrosus* type, on peut d'autre part noter les divergences suivantes :

Les larves présentent des soies clypéales internes très nettement ramifiées à l'extrémité alors que la larve type possède des soies simples et que la variété décrite par Strickland a des soies épineuses en « brosse à bouteilles » sur sa moité distale. Les soies clypéales postérieures sont de même ramifiées au lieu d'être simples. Les soies clypéales externes ont de 14 à 16 branches au lieu de 4 à 10 dans la larve type, elles sont d'autre part nettement moins fournies que dans la variété décrite sous le nom de *A. similissimus*. La soie antennaire est enfin beaucoup plus importante avec 16/18 ramifications.

On constate chez l'adulte des différences analogues dont les principales sont la présence de deux taches apicales seulement au lieu

de trois à l'extrémité de l'aile et l'absence de bandes blanches à la partie proximale des tarses des pattes postérieures.

L'ensemble de ces caractères permet donc de penser qu'il s'agit en réalité non pas de *A. umbrosus* type mais de l'espèce voisine décrite en Malaisie par Gater sous le nom de *A. bæzai.*

Des recherches complémentaires permettront certainement d'apporter à ce sujet des précisions définitives notamment par l'examen de l'appareil génital mâle, mais il nous a paru intéressant de signaler dès maintenant l'existence en Indochine méridionale de cette nouvelle espèce anophélienne qui, de même qu'en Malaisie, n'a été jusqu'ici capturée qu'à l'état larvaire dans des mares d'eau stagnante, nettement saumâtre et très chargée en débris végétaux, type de gîte habituellement recherchés par *A. umbrosus* et *A. bæzai.*

Gater estime que cette espèce doit être considérée comme assez suspecte en ce qui concerne la transmission du paludisme. Il en est peut-être de même en Cochinchine, car la capture de cet anophèle a coïncidé avec une poussée saisonnière de paludisme mais il est vraisemblable que sa très grande rareté ne lui confère qu'un rôle assez limité dans la transmission locale de l'infection.

Service antipaludique, Institut Pasteur de Saïgon.

DONNÉES RÉCENTES SUR LA TRANSMISSION DU PALUDISME DANS LES RÉGIONS MARITIMES D'INDOCHINE MÉRIDIONALE

Par E. FARINAUD

Bien qu'il soit constant d'opposer du point de vue épidémiologique les deltas, généralement considérés comme salubres, à la Haute-Région où le paludisme sévit à l'état hyperendémique, cette affection n'en est pas moins susceptible de provoquer dans les zones maritimes ou côtières de l'Indochine des poussées de morbidité souvent importantes.

Ce paludisme cependant reste assez différent de celui que l'on rencontre habituellement en Haute-Région. Bien qu'il puisse se montrer parfois très intense, il ne présente pas ce caractère de pérennité qui est la marque du paludisme hyperendémique. Il est, d'autre part, infiniment mieux toléré et ne donne pas lieu à une imprégnation aussi profonde de la population : les formes graves sont rares, la mortalité reste faible et l'on rencontre partout de nombreux enfants alors que, dans l'intérieur du pays, les races

« moïs » sont en voie de disparition progressive par suite de la morti-natalité et de la mortalité infantile. C'est donc un paludisme plus médical que social, plus épidémique qu'endémique, spécial à ces régions maritimes.

La salubrité relative des deltas tient en réalité à l'absence pratiquement complète des anophèles tels que *A. minimus*, *A. jeyporiensis* qui constituent les vecteurs majeurs du paludisme en Indochine. On pouvait donc penser pour des raisons analogues que la reviviscence du paludisme que l'on constate dans les régions maritimes était due à la présence de vecteurs spéciaux appartenant à la faune anophélienne d'eaux saumâtres dont *A. ludlowi* var. *sundaicus* et *A. subpictus* sont en Indochine méridionale les représentants les plus importants.

Mesnard, Robin et Treillard purent effectivement trouver deux spécimens de *A. ludlowi* infectés par l'hématozoaire au cours d'une enquête faite à Réam (Cambodge) en mars 1932. *A. sinensis* dont les larves supportent des degrés de salure très élevés fut également reconnu vecteur à deux reprises différentes par ces mêmes auteurs, au Cap-Saint-Jacques et au Nha-Bè en Cochinchine.

Cependant il n'avait pas été possible, malgré les recherches poursuivies depuis cette époque, de préciser de façon plus complète le rôle effectif de cette faune d'eaux saumâtres dont Treillard et Toumanoff ont étudié par ailleurs très complètement la position systématique et le comportement biologique.

Il a donc paru intéressant de reprendre l'étude de cette question en revenant au principe depuis longtemps adopté dans le Service des « prospections orientées », c'est-à-dire en subordonnant les prospections entomologiques aux données épidémiologiques.

Trois localités, Gocong, le Cap-Saint-Jacques et Poulo-Condore, ont été ainsi suivies de très près quant à l'évolution de la morbidité palustre. Cette enquête menée en liaison constante avec le Service Médical a permis de dépister dès leur début des poussées de morbidité palustre dont le déclenchement s'est montré dans chaque cas extrêmement rapide. A Poulo-Condore, le nombre des consultations pour paludisme passe de 38 en mai à 174 en juin ; à Gocong, on note 481 consultations en juin, 683 en septembre, 1.087 en octobre ; au Cap-Saint-Jacques, le pourcentage des examens de sang positifs parmi les malades de la garnison militaire s'élève de 38 o/o en octobre à 79 o/o en novembre.

Le fait essentiel du point de vue épidémiologique est que cette augmentation brusque de la morbidité correspond chaque fois à des modifications concomitantes de la composition de la faune anophélienne. C'est ce qu'il a été possible de montrer par des enquêtes entomologiques pratiquées systématiquement dans le mois qui a suivi le début de la poussée palustre.

La faune anophélienne de ces trois centres se compose d'espèces assez nombreuses mais d'importance très inégale dont les plus fréquentes sont :

A. barbirostris
A. sinensis
A. aconitus
A. vagus
A. subpictus
A. ludlowi

D'autres espèces comme *A. philippinensis*, *A. kochi*, *A. leucosphyrus* et *A. tessellatus* ne se rencontrent qu'assez rarement. Au Cap-Saint-Jacques et à Poulo-Condore, régions montagneuses, on a pu capturer également quelques spécimens de *A. maculatus* et de *A. karwari*, mais ce qui caractérise ces trois situations du point de vue entomologique est, d'une part, l'existence d'anophèles vivant spécifiquement en eaux saumâtres comme *A. subpictus* et *A. ludlowi* et, d'autre part, ce fait que la présence de *A. minimus* paraît y être très douteuse ou pour le moins exceptionnelle.

Cette particularité permet de classer dans le même groupe des « régions maritimes » proprement dites aussi bien Gocong, situé en région côtière basse, que des centres tels que le Cap-Saint-Jacques ou Poulo-Condore qui se trouvent à proximité de collines relativement élevées, mais où les émergences toujours extrêmement rares disparaissent complètement en saison sèche en raison du profil abrupt et de la nature rocheuse du terrain (1).

Dans tous ces sites recouverts d'eaux stagnantes, mares, rizières, ou de lagunes d'eaux saumâtres, *A. vagus* constitue de 70 à 80 o/o de la population anophélienne totale. La faune caractéristique n'est donc représentée que par un nombre restreint d'anophèles et les enquêtes récentes ont permis de montrer que des variations assez limitées dans la fréquence de certaines espèces ont une répercussion immédiate sur la courbe de morbidité.

C'est ainsi que, lors des prospections pratiquées en juin-juillet à Poulo-Condore, en novembre à Gocong, en décembre au Cap-Saint-Jacques, on s'est trouvé chaque fois en présence d'une poussée anophélienne très nette coïncidant avec la reprise de la morbidité palustre. Cette poussée, multiple à Poulo-Condore puisqu'elle a intéressé *A. subpictus* et *A. ludlowi* et même *A. leucosphyrus*,

(1) Il en va tout autrement lorsque l'on trouve en toute saison des émergences ou des ruisseaux. Ces situations très fréquentes sur toute la côte de l'Indochine rentrent alors dans le cadre des « sites mixtes de montagne et du bord de la mer » décrits par TOUMANOFF.

s'est limitée au seul *A. ludlowi* à Gocong et au Cap-Saint-Jacques. Dans tous les cas on a pu faire la preuve du rôle de ces espèces anophéliennes dans la transmission du paludisme.

Le tableau suivant résume les constatations faites.

	Captures de 1932 à 1937 (ensemble)	Prospections orientées 1937		
		Total captures	Dissections +	o/o d'infection
Poulo-Condore :				(juin)
A. ludlowi . . .	388	50	1	2,00
A. subpictus . .	81	68	3	4,41
A. leucosphyrus .	74	50	1	2,00
Gocong :				(nov.)
A. ludlowi . . .	209	126	7	5,55
A. subpictus . .	824	30	»	0
Cap Saint-Jacques :				(déc.)
A. ludlowi . . .	59	47	2	4,16
A. subpictus . .	109	24	»	0

La poussée anophélienne est donc au moins aussi importante que la poussée de morbidité palustre, et il semble même que les taux d'infection soient en rapport avec la densité de la pullulation anophélienne. C'est ainsi que l'on constate à Poulo-Condore un taux d'infection de 4,44 o/o chez *A. subpictus* contre 2 o/o pour *A. ludlowi* dont la prolifération est nettement moins accentuée.

On se trouve d'autre part en présence d'infections extrêmement sévères. Sur certains estomacs de *A. ludlowi*, on a pu compter jusqu'à 30 ou 40 sporocystes et les glandes salivaires fourmillaient littéralement de sporozoïtes. On conçoit le rôle de tels insectes dans la transmission du paludisme.

La présence à Poulo-Condore d'un spécimen de *A. leucosphyrus* infecté est également intéressante. Cet anophèle, déjà reconnu vecteur par Mesnard en 1931 à Cay-Gao, ne transmet sans doute qu'accidentellement le paludisme, mais il est frappant de constater que, là encore, ce cas d'infection coïncide avec une pullulation anormale de l'espèce en cause.

Des observations analogues ont été faites à Cay-Gao même, en août 1931, où l'on compte 20 *A. leucosphyrus* sur 54 anophèles capturés au Cap-Saint-Jacques à la même époque avec *A. sinensis* et à Réam, en mars 1932, où *A. ludlowi* représente la quasi-totalité des captures.

Il semble donc que ce soit l'augmentation brusque de la densité de certaines espèces anophéliennes qui conditionne l'apparition du paludisme saisonnier ou épidémique.

Un autre point sur lequel il faut insister est le caractère tout à

fait épisodique de ces poussées anophéliennes. A Gocong, on capture 125 *A. ludlowi* en novembre, on n'en trouve plus que 10 en décembre et 2 seulement en février 1938. Au Cap-Saint-Jacques, l'évolution est la même, 29 *A. ludlowi* le 22 décembre, 18 le 30 ; l'espèce disparaît complètement des captures au début de février.

Dans les conditions naturelles la longévité de *A. ludlowi* à l'état adulte ne paraît donc pas très considérable. Cette constatation vient à l'appui de l'opinion que les espèces susceptibles d'une pullulation rapide sont aussi celles dont la vie est la plus brève. Elle cadre parfaitement avec le caractère saisonnier du paludisme dans les régions maritimes, paludisme dont l'intensité et l'aire de dispersion semblent d'ailleurs varier considérablement d'une année à l'autre. Il y a certainement en Cochinchine comme en Malaisie des « années de paludisme » à *A. ludlowi*.

En résumé la transmission du paludisme dans les régions maritimes d'Indochine méridionale est assurée avant tout par des anophèles d'eaux saumâtres. Parmi ceux-ci il semble qu'il faille distinguer un vecteur majeur *A. ludlowi* var. *sundaicus* et des vecteurs secondaires dont *A. subpictus* et *A. sinensis* sont vraisemblablement les plus importants.

Ces espèces anophéliennes sont sujettes à des poussées de pullulation rapides mais le plus souvent limitées dans le temps et qui coïncident avec une reprise plus ou moins accentuée du paludisme.

C'est ainsi, par des différences dans le comportement biologique et dans l'écologie des espèces vectrices, que l'on peut expliquer l'opposition entre le paludisme saisonnier, irrégulier, à tendance épidémique des zones maritimes et le paludisme hyperendémique stable des régions montagneuses de l'intérieur du pays.

Service Antipaludique, Institut Pasteur de Saïgon.

ARGUMENTS NOUVEAUX EN FAVEUR DU COMPORTEMENT RACIAL DE *A. HYRCANUS* VAR. *SINENSIS* WIED AU TONKIN

Par C. TOUMANOFF

Roubaud (1), en étudiant la biologie de *A. maculipennis* en Europe, a constaté que cette espèce présente dans la nature des formes *sténogames* pouvant se reproduire en espace restreint et des formes *eurygames* ne pouvant s'accoupler et se reproduire que

(1) *Rivista di malariologia*, anno X, nº 1, 1931.

dans de grands espaces. Les phénomènes de *stenogamie* et d'*eurygamie* peuvent, d'après cet auteur, contribuer à caractériser les diverses races biologiques des anophélinés.

Les expériences d'élevage de *A. hyrcanus* var. *sinensis* présentaient, à ce point de vue, un intérêt tout spécial.

En effet, *A. hyrcanus* var. *sinensis*, signalé infecté pour la première fois en Indochine par MESNARD et TREILLARD (1) en 1932 dans une localité de la Cochinchine, a été trouvé infecté aussi en 1934 par GASCHEN dans une localité du Tonkin (2).

Cet auteur, en rapportant ce cas, dit qu'on pourra peut-être, « ainsi que le pensent SWELLENGREBEL et RODENWALDT, reconnaître *des races* chez plusieurs espèces exotiques et spécialement chez *Anopheles sinensis* et expliquer par là ses variations de réceptivité à l'hématozoaire du paludisme suivant l'origine des souches étudiées ».

Plus tard GASCHEN et MARNEFFE (3) ont démontré que cette espèce joue un rôle important dans la transmission du paludisme épidémique pour le delta du Tonkin.

Cependant en beaucoup de localités elle s'avère comme franchement zoophile et n'a jamais été constatée infectée, malgré un grand nombre de dissections.

Comme on le sait d'après les travaux des divers auteurs sur l'*A. maculipennis* d'Europe on peut distinguer, au sein de cette espèce, un certain nombre de variétés caractérisées surtout par l'aspect de l'œuf; tandis que les caractères des larves et des insectes adultes sont plus ou moins instables et peuvent être modifiés par le milieu extérieur, ceux de l'œuf sont génotypiques. La morphologie de l'œuf de *A. hyrcanus* var. *sinensis* demandait donc à être étudiée tout spécialement.

C'est ainsi que YAO et WU (4) dans leur étude sur *A. hyrcanus* var. *sinensis* de la région de Nankin ont donné la description de l'œuf de la forme locale de cette espèce ; mais ce sont surtout BAISAS et HU (5) qui dans un travail publié en 1936 ont apporté une importante contribution à la connaissance de la morphologie des œufs de cette espèce, en étudiant un matériel de diverses provenances. Sans nous étendre sur les résultats exposés dans leur travail, nous rapporterons ici cependant les faits les plus saillants ressortant des recherches de ces auteurs.

BAISAS et HU ont constaté notamment, en étudiant un matériel

(1) In TOUMANOFF. *Archives des Instituts Pasteur de l'Indochine*, avril 1933.
(2) *Bull. de la Soc. Méd. Chir. de l'Indochine*, XII, 28 juin 1934.
(3) *Bull. de la Soc. de Path. exot.*, XXIX, no 9, 1936.
(4) *Transactions of Ninth Congress of F. E. A. T. M.*, vol. 2, 1934, p. 3.
(5) *Monthly Bull. of Bureau of Health, Manila*, vol. XVI, june 1936, no 6.

provenant de certaines parties de la Chine, d'Indochine, de Hong-Kong, de la Malaisie et des Iles Philippines, qu'on peut dissocier les œufs de l'espèce en question en trois types : des œufs à pont étroit (with narrow decks), des œufs à pont intermédiaire (with intermediary decks) et enfin des œufs à pont large (with wide decks).

Les auteurs disent que les œufs à pont étroit sont constatés chez *A. hyrcanus* var. *sinensis* et chez une nouvelle variété des Philippines, qu'ils décrivent sous le nom de *A. hyrcanus* var. *lesteri*.

D'après les recherches de ces auteurs certaines formes de *sinensis*, comme par exemple le var. *pseudosinensis* et var. *lesteri*, peuvent être très bien différenciées à l'état de l'œuf et de pupes, mais non au stade de larves et d'adultes. Par contre d'autres, comme par exemple *A. hyrcanus* var. *nigerrimus* et var. *lesteri*, ont des caractères différentiels marqués au stade de larves, pupes et insectes adultes, mais pas à l'état de l'œuf.

D'après l'avis des auteurs la meilleure méthode de classification des formes extrême-orientales consistera à prendre en considération l'ensemble des caractères ressortant de l'étude des œufs, des larves et des pupes et des adultes lorsqu'on veut attribuer à une telle ou telle autre forme le nom d'une variété.

Un fait saillant qui ressort du travail de Baisas et Hu est que les œufs de *sinensis* reçus de divers pays (Hong-Kong, Tonkin, Chine) ont tous été du type à « pont large » qui correspond selon les auteurs au véritable *A. hyrcanus* var. *sinensis* de Wiedemann.

Le caractère de l'œuf, comme le dit Roubaud (1), n'est pas un critérium suffisant pour la distinction des races. Il faut aussi connaître le comportement de chaque forme d'anophèle dans les conditions d'élevages. Lorsque le comportement d'une forme ayant un œuf de structure déterminée sera connu on pourra alors penser à dissocier au sein d'une espèce les races. La connaissance la morphologie de l'œuf peut donc servir de support utile aux recherches expérimentales.

La première question qui se posait au sujet de l'*hyrcanus* était donc de savoir si au sein de cette espèce existent ou non des formes *stenogames* dans le sens que Roubaud (2) attribue à ce phénomène. Seuls des essais d'élevages expérimentaux pouvaient permettre des présomptions sérieuses en faveur ou non de l'existence chez *A. hyrcanus* var. *sinensis* de races physiologiquement diverses.

A. hyrcanus var. *sinensis*, comme du reste les autres anophèles d'Extrême-Orient, n'a jamais été à notre connaissance élevé au

(1) *Bull. de la Soc. de Path. exot.*, XXVI, 8 mars 1933, p. 447.
(2) *Bull. Soc. Path. exot.*, XXX, n° 8, 13 oct. 1937, p. 704 ; *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, n° 7, août-septembre 1937.

laboratoire, *et la possibilité même de sa reproduction en captivité, était donc à prouver.*

Pour nos élevages nous nous sommes servis de la technique que nous avons relatée antérieurement pour *A. vagus.*

Les essais avec *A. hyrcanus* var. *sinensis* ont été effectués avec des insectes de provenances diverses. Après plusieurs tentatives infructueuses, en nous adressant à un matériel provenant d'une localité des environs immédiats de Hanoï, nous avons pu enfin obtenir des résultats encourageants que nous rapportons ci-dessous :

Des larves de *A. hyrcanus* var. *sinensis* capturées à Ha-Tri (Hadong) sont élevées au laboratoire et les adultes obtenus le 13 novembre servent de point de départ pour un élevage.

25 ♂ et 22 ♀ sont mis ensemble dans des cages en tulle de 0 m. 50 × 0 m. 50 le 13 novembre 1937.

Des repas de sang sont pris par les femelles tous les matins entre le 15 et le 19 novembre. Les femelles se gorgent très bien à la température du laboratoire variant de 13° à 27° C. La spermathèque d'une femelle disséquée le 19 novembre ne contient pas de spermatozoïdes. Le résultat de la dissection de deux autres femelles effectuée le 22 novembre est dans un cas positif, dans l'autre négatif. La température de laboratoire entre le 23 et le 25 novembre s'abaisse assez fortement et oscille entre 12 et 20° C., les femelles à cette époque ne se gorgent que très incomplètement de sang.

Deux femelles pondent et meurent le 25 novembre, elles ont les spermathèques vides, les œufs mis en observation ne donnent pas d'éclosions.

Deux nouveaux repas de sang sont pris par les femelles tous les deux jours entre le 21-11-1937 et le 1-12-1937. Une nouvelle femelle pond 46 œufs, elle n'est pas fécondée et ses œufs n'éclosent pas. Enfin une femelle pond le 17 décembre 82 œufs. La dissection montre que sa spermathèque est bourrée de spermatozoïdes. 65 larves éclosent de ces œufs le 21 décembre, soit quatre jours après la ponte. Les larves grandissent très lentement, nombreuses sont celles qui meurent au premier et au deuxième stade. Les nymphoses sont observées le 13 février. Les adultes sont obtenus le 16 et 17 février 1938.

Une nouvelle ponte, cette fois-ci stérile, est observée le 10-1-1938, la femelle n'est pas fécondée et les œufs n'éclosent pas.

Le 26 janvier une autre femelle pond 56 œufs, qui éclosent le 29 janvier et donnent des larves fortes et viables, qui grandissent lentement et le 7 mars ne sont pas encore transformées en nymphes quoique arrivés au stade IV. La femelle ayant accompli cette ponte reste vivante.

Le 25 février une femelle meurt. Son ovaire est au stade V. Disséquée, elle présente la spermathèque bourrée de spermatozoïdes. Une femelle meurt également le 3 mars 1938, mais elle n'est pas fécondée quoique son ovaire soit déjà au stade V.

Enfin deux femelles effectuent leurs pontes, l'une le 4 mars 1938 et l'autre le 5 mars 1938. La première ponte est composée de 57 œufs, la deuxième de 91, qui donnent des éclosions respectivement, le 6-3-1938 et le 7-3-1938.

Ces deux femelles restent vivantes et sont encore en observation.

Actuellement restent dans l'élevage de la première génération quelques femelles dont les ovaires ne sont pas encore au stade ultime d'évolution et dont le comportement sera relaté ultérieurement.

Donc, dans le même lot des femelles mises en élevage, certaines arrivent à la maturité et effectuent les pontes plus tôt que les autres. La durée de la même génération (de l'adulte à l'adulte) peut, par conséquent, présenter des différences notables pour la progéniture issue suivant la femelle considérée.

D'autre part les femelles de la deuxième génération obtenues le 16 février et le 17 février et mises en expérience ont actuellement des ovaires en état d'évolution avancée, tandis que certaines parmi celles de la première génération viennent seulement d'effectuer leur ponte. D'autres, enfin, ne sont pas encore en état de déposer les œufs.

Ce fait est en accord avec les constatations de ROUBAUD (1) pour *A. maculipennis* d'Europe. Cet auteur dit en effet que « Les pontes et les lignées successives de même génération se chevauchent rapidement aux intervalles de plusieurs semaines, donnant naissance à des apparitions successives de jeunes larves progressivement en retard avec leurs congénères. Ces retards s'accroissent avec les délais des pontes successives et on verra à un certain moment évoluer simultanément les larves de la génération appelée à hiverner et celles de la génération précédente » (2).

En Indochine pour *A. hyrcanus* var. *sinensis* et pour *A. vagus*, comme pour *A. maculipennis* d'Europe on observe donc ce chevauchement des générations. Il faut donc user de circonspection avant d'affirmer que telle espèce ne présente pas d'arrêt évolutif spontané hivernal. Pour se prononcer sur cette question il faudrait avant tout effectuer des élevages en série.

Afin d'être fixés enfin sur la nature de *A. hyrcanus* var. *sinensis* dont l'élevage au laboratoire a pu être obtenu nous avons procédé à l'examen d'œufs provenant de nombreuses pontes différentes.

L'étude des œufs d'insectes d'élevage a donné les résultats suivants :

Longueur moyenne des œufs : 0 mm. 520
Variation : de 0 mm. 380 à 0 mm. 600.
Longueur moyenne des flotteurs : 0 mm. 383.
Variation : de 0 mm. 300 à 420 mm.
Largeur moyenne du pont : 0 mm. 085
Variation : de 0 mm. 075 à 0 mm. 105.

(1) *Rivista di Malariologia*, anno X, n° 1, 1931.
(2) *Bull. Soc. Path. exot.*, XXVII, 13 juin 1934, pp. 546-551.

Les côtes du flotteur des œufs sont en nombre variant de 23 à 30 de chaque côté de l'œuf. Les jabots se présentaient sous forme des bandes claires, étroites avec un ornement ayant l'aspect d'un filet argenté à mailles rondes très minuscules.

La face ventrale de l'œuf est constituée par un réseau clair et argenté de figures hexagonales se détachant sur le fond noir.

Le nombre des bosses variait de 4 à 8 sur la partie antérieure de l'œuf et de 3 à 6 sur la partie postérieure avec les moyennes respectives de 6 et 4,8.

Les mesures et l'aspect général de l'œuf nous ont démontré qu'il s'agit dans notre cas d'œufs qui peuvent être rattachés au type à « pont large » qui, selon Baisas et S. M. K. Hu, caractérisent le vrai *A. hyrcanus* var. *sinensis* de Wiedmann.

Résumé et conclusions

Notre essai démontre qu'*A. hyrcanus* var. *sinensis* Wied. peut être élevé au laboratoire et qu'il comporte dans la nature, comme *A. vagus* Dön., des formes *stenogames* dans le sens qu'attribue à ce mot Roubaud.

Quelques essais infructueux d'élevages autorisent à supposer qu'il existe peut-être également des faces inaptes à s'accoupler dans un espace restreint (*eurygames*).

L'élevage a été obtenu en hiver, lorsque la température du laboratoire baisse considérablement. Cette espèce semble donc se reproduire normalement dans la nature même en saison de la mousson d'hiver.

A. hyrcanus var. *sinensis*, tout comme *A. vagus* à l'époque de l'année où ont été réalisés les essais d'élevages, avait besoin de nombreux repas de sang pour porter ses œufs à la maturité. Plusieurs femelles sont restées vivantes après la première ponte et ont même repris de nouveaux repas du sang, cela montre que l'espèce comporte des formes *multipares* dont le comportement au laboratoire sera suivi. Nous espérons ainsi arriver à établir la fécondité réelle des femelles de cette espèce.

La durée d'une génération de *A. hyrcanus* var. *sinensis* pendant la saison de la mousson d'hiver est de trois à quatre mois ou davantage, et l'insecte doit, par conséquent, présenter en saison sèche de l'année tout au plus deux générations consécutives.

L'étude de l'œuf de la souche élevée a permis de constater qu'il était du type propre *A. hyrcanus* var. *sinensis* de Wiedemann.

Service antipaludique de l'Institut Pasteur de Hanoï.

OBSERVATIONS SUR LE COMPORTEMENT BIOLOGIQUE DE *A. VAGUS* DANS LES ÉLEVAGES

Par C. TOUMANOFF

Dans les notes antérieures nous avons relaté les résultats de nos premiers essais d'accouplement et d'élevages de *A. vagus* au laboratoire. Dans ces notes nous nous sommes contenté d'indiquer que nous avons pu réaliser l'élevage de deux générations de cette espèce (1).

En saison des pluies, époque de la plus grande pullulation de l'espèce, les résultats positifs de ces expériences auraient pu être attribués au fait qu'elles ont été entreprises en saison particulièrement favorable pour sa reproduction.

Il était ainsi indispensable de poursuivre ces essais pendant la saison sèche et froide de l'année, à laquelle correspond la diminution de *A. vagus* dans la nature.

Dans une hypothèse de travail résultant des observations faites sur le terrain nous avons émis la supposition que c'est à l'existence de grandes surfaces d'eau stagnante, jointe à la rapidité d'évolution larvaire que cette espèce manifeste à la température des mois compris de mai à août, qu'on devait attribuer l'accroissement du nombre de *A. vagus* Dön en saison estivale, pluvieuse et chaude de l'année. La rareté de l'espèce en question en saison sèche de l'année pouvait trouver son explication dans le fait que cet anophèle vit en saison sèche dans des mares de dimensions faibles, à eau stagnante et parfois croupie, riche en matières organiques. Les larves devaient être ainsi soumises aux effets défavorables de surpeuplement indiqués par ROUBAUD, en ce qui concerne *A. maculipennis* en Europe (2).

Tout en émettant cette supposition nous nous sommes bien gardé de conclure qu'il n'y a pas pour les différentes espèces de variations saisonnières dans l'activité reproductrice, mais avons tout simplement remarqué que si l'arrêt d'activité reproductrice existe chez certaines espèces indochinoises et notamment chez *A. vagus*, il n'est pas suffisamment long pour présenter une importance pratique réelle (3).

(1) *Bull. Soc. Path. exot.*, XXX, n° 8, 13 octobre 1937, p. 704; *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, n° 7, août-septembre 1937.

(2) *Bull. Soc. Path. exot.*, XXVI, n° 6, 14 juin 1933, p. 863.

(3) L'Anophélisme en Extrême-Orient. Masson, édit., 1936, chap. *Notions sur la bionomie des espèces*, p. 242.

Seuls les essais d'élevages de cette espèce qui présente dans la nature une période de trève si semblable à l'hibernation des anophélinés d'Europe pouvaient permettre de résoudre la question de l'existence chez *A. vagus* d'une phase d'asthénobiose hivernale comparable à celle qu'on observe chez certains biotypes de *A. maculipennis*.

La poursuite de ces essais permettait d'autre part de rechercher si en dehors du changement des conditions hydrologiques d'autres facteurs peuvent influencer la fréquence inégale de *A. vagus* en deux saisons de l'année tonkinoise.

L'alimentation sanguine des anophèles d'élevages était susceptible d'autre part de fournir des éléments d'appréciation nouveaux au sujet du nombre des repas du sang nécessaires aux insectes pour porter leurs œufs à la maturation. On pouvait ainsi vérifier les résultats des observations ressortant d'essais d'alimentation effectués antérieurement avec des femelles non fécondées (1).

Une question se posait aussi : c'est de savoir si dans tous les cas les œufs des femelles fécondées donnent des éclosions et si, par conséquent, le fait d'avoir observé les spermatozoïdes dans la spermathèque d'une femelle de l'espèce en expérience, morte avant la ponte, est un test suffisant pour pouvoir juger de la possibilité de l'élevage de cette espèce dans les conditions expérimentales. Enfin il était intéressant de connaître le nombre des pontes effectuées par les femelles au cours des expériences.

Cette publication résume quelques faits obtenus dans cet ordre d'idées au cours d'élevages effectués entre les mois de juin 1937 et février 1938.

Voici le résumé succinct de l'élevage de *A. vagus* à partir du mois de septembre 1937 (2).

Les larves de la deuxième génération de *A. vagus* écloses le 2-9-1937 donnent des insectes adultes le 12-9-1937.

Ces insectes adultes de *troisième génération* mis en cage sont nourris tous les jours sur le bras. Après une vingtaine de repas on obtient les premiers œufs le 6 octobre. Ces œufs éclosent le 8 octobre. D'autres œufs sont obtenus le 19 octobre et les jeunes larves éclosent le 20 octobre.

Les jeunes larves nées des œufs pondus le 8-11-1937 donnent des insectes adultes du 25 au 28 octobre, qui sont mis en cages pour l'élevage ultérieur. Une ponte féconde est obtenue chez des femelles de *quatrième génération* après nombreux repas de sang le 25 novembre, soit dans un mois. Les larves de la *cinquième génération* éclosent le 1er et 2 décembre et se transforment en adultes de la cinquième génération le 5 janvier.

(1) *Ibidem*.

(2) La technique de nos expériences et les premiers résultats obtenus entre juin et septembre sont relatés dans deux publications citées plus haut.

Malheureusement une grande mortalité a été observée chez les larves de la cinquième génération et nous n'avons actuellement en élevage que peu d'adultes de la cinquième génération.

Nos essais ont donc démontré que l'accouplement, la maturation des œufs et la ponte chez *A. vagus* sont possibles au mois de novembre, c'est-à-dire à l'époque de sa plus grande rareté dans la nature.

Quoique l'accouplement et les pontes se soient produits en saison sèche, nous avons pu noter que la fécondité des femelles de *vagus* présentait quelques différences en saison de mousson d'été par rapport à celle d'hiver.

Le nombre des œufs dans plusieurs pontes obtenues en été, entre juillet et septembre, variait de 85 à 163 par ponte et donnait 123 œufs en moyenne, tandis que celui observé en hiver entre novembre et décembre variait de 56 à 95 œufs et ne donnait qu'une moyenne de 72 œufs.

D'autre part on peut saisir une grande différence dans l'activité reproductrice aux deux saisons de l'année.

Nous avons pu constater que le temps compris entre la mise des femelles en cages pour l'accouplement, leur alimentation, la ponte, la durée d'évolution de leur progéniture et l'apparition d'insectes adultes de la génération suivante *était, pendant la mousson d'été, à la température de 27° C. à 35° C., de 27 à 36 jours.*

Par contre, la durée d'*une génération en hiver, à une température variant de 12 à 27° C., fut de 70 à 80 jours.*

Les observations ont fait ressortir aussi que, même dans les élevages en série de *A. vagus* à l'époque de sa plus grande pullulation tout aussi bien que pendant la saison sèche et froide de la mousson d'hiver, les femelles même fécondées *ont besoin de plusieurs repas de sang pour porter leurs œufs à la maturité.* Ces résultats confirment ceux qui ont été annoncés antérieurement, basés sur les essais d'alimentation de femelles non fécondées.

Les observations ont permis de constater que, dans tous les cas sans exception, les œufs pondus par les femelles d'anophèles dont la spermathèque contenait des spermatozoïdes étaient fertiles et donnaient des éclosions de larves dans une proportion atteignant 90 o/o.

Enfin il a été établi aussi que les femelles de *A. vagus*, en saison des pluies comme en saison sèche, mouraient le plus souvent après avoir effectué une seule et unique ponte. Les recherches ultérieures permettront de reconnaître si l'uniparité est un phénomène plus général chez cette espèce que la multiparité.

Résumé et conclusion

1° *A. vagus* Dön a pu être élevé au laboratoire pendant cinq générations consécutives. L'élevage a été obtenu même en saison de mousson d'hiver.

2° Il ne semble pas que cette espèce manifeste en saison sèche et froide de l'année un arrêt évolutif marqué et les nouvelles recherches confirment notre supposition antérieure que c'est surtout au changement des conditions hydrologiques qu'on doit attribuer la différence dans la fréquence saisonnière de cette espèce pendant les saisons de mousson d'été et d'hiver. Il se peut également que l'affaiblissement de la fécondité et le ralentissement de l'activité reproductrice, observés au cours des élevages, contribuent également à la diminution de cette espèce dans la nature en saison de la mousson d'hiver.

3° Les femelles d'élevage de *vagus* même fécondées en hiver comme en été ont besoin de plusieurs repas de sang pour porter leurs œufs à la maturation.

4° Les femelles de cette espèce en deux saisons de l'année ont été surtout unipares.

5° Dans tous les cas sans exception les femelles fécondées au laboratoire ont pondu des œufs fertiles.

Service Antipaludique de l'Institut Pasteur de Hanoï.

SUR LA VITESSE DE L'ÉLIMINATION HORS DU COURANT SANGUIN, DE L'ANTIMOINE INJECTÉ PAR VOIE VEINEUSE, SOUS FORME DE PARA-AMINO-PHÉNYLSTIBINATE DE MÉTHYLGLUCAMINE A DES LAPINS NORMAUX

Par L. LAUNOY et Mlle O. FLEURY

Continuant nos recherches sur l'élimination des composés chimiques à activité trypanocide, nous avons étudié le temps de disparition, hors du sang, d'un composé stibié pentavalent, le para-amino-phénylstibinate de méthylglucamine, dont quelques caractéristiques de toxicité et d'activité ont été déjà publiées (1). Ce corps

(1) L. Launoy. *Bull. Acad. méd.*, CXVII, n° 24, 22 juin 1937, pp. 743-749; L. Launoy et Mlle Prieur. *Bull. Soc. pathol. exot.*, XXX, n° 10, 1937, p. 869; L. Launoy et H. Lagodsky. *Bull. Soc. pathol. exot.*, XXXI, 1938, p. 68; H. Lagodsky. *Bull. Soc. pathol. exot.*, XXXI, 1938, séance 9 mars, p. 234.

permet la survie du lapin après injection intraveineuse de 0 g. 25 à 0 g. 30 et même 0 g. 35 d'antimoine métalloïdique par kilog. Il est donc très adéquat à l'étude de l'élimination de l'antimoine, en raison de la masse importante de métalloïde introduit dans l'organisme.

Les animaux de nos expériences ont reçu 0 g. 15 ou 0 g. 13 d'antimoine par kilog. Nous avons rapporté la quantité d'antimoine injectée, au gramme de sang, par le calcul qui nous a servi antérieurement dans nos recherches sur l'élimination de l'arsenic. Nous apportons également quelques données sur l'élimination rénale de l'antimoine.

A. — Techniques employées dans ces recherches.

1° *Prise de sang et récolte de l'urine.* — Toutes les expériences ont été faites sur des animaux mâles. Le sang a toujours été prélevé par ponction cardiaque; l'urine le fut par sondage de l'animal quand il était vivant, ou par ponction de la vessie après la mort.

On remarquera que, pour l'animal n° 7, l'antimoine pour cent d'urine, trouvé dans celle-ci, est en proportion très faible ; ceci provient du fait que ce lapin ne fut pas sondé, *avant* l'injection du composé antimonié.

2° *Dosage de l'antimoine.* — La matière prélevée est additionnée d'une solution de nitrate de magnésie à 50 0/0 (0 cm^3 2 par gramme de sang ou d'urine), puis desséchée lentement à 100-110° et enfin calcinée, jusqu'à obtention de cendres blanches pour l'urine, jaunâtres pour le sang. La quantité de sang examinée, a varié de 22 à 37 g. pour les expériences n'excédant pas 8 heures de durée et de 41 à 106 g. pour les expériences jusqu'à 140 h. ; 78 g. pour celle de 240 h. ; 91 g. pour celle de 51 jours. Le poids d'urine prélevé est compris entre 2 et 276 g.

Les cendres obtenues sont reprises par HCl concentré et évaporées à sec. Reprises de nouveau par HCl à 10 0/0, elles sont légèrement chauffées et filtrées pour débarrasser la solution des traces de silice. Dans la solution chaude, on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré et après avoir laissé le précipité se déposer, on le recueille sur un filtre ou un microfiltre en verre fritté de porosité G^4 taré. Ce précipité lavé à l'eau chargée d'H_2S est séché une première fois, puis lavé au CS_2 et séché de nouveau à 105°, jusqu'à poids constant. La pesée est effectuée, selon les quantités, sur une balance à chaîne ou sur la balance à micro-pesée de Longue. Le poids trouvé, multiplié par 0,714 donne celui de l'antimoine correspondant.

On a noté, dans les tableaux ci-joints : 1° les quantités d'anti-

moine injecté ; elles correspondent toujours à 0 g. 15 d'antimoine par kilog, sauf pour les animaux 25, 26 et 27 qui ont seulement reçu 0 g. 13 de Sb par kg. (tableau I) ;

2° la vitesse de disparition du sang de l'antimoine injecté (tableau II) ;

3° la quantité d'antimoine trouvée dans l'urine après des heures variables après l'injection (tableau III).

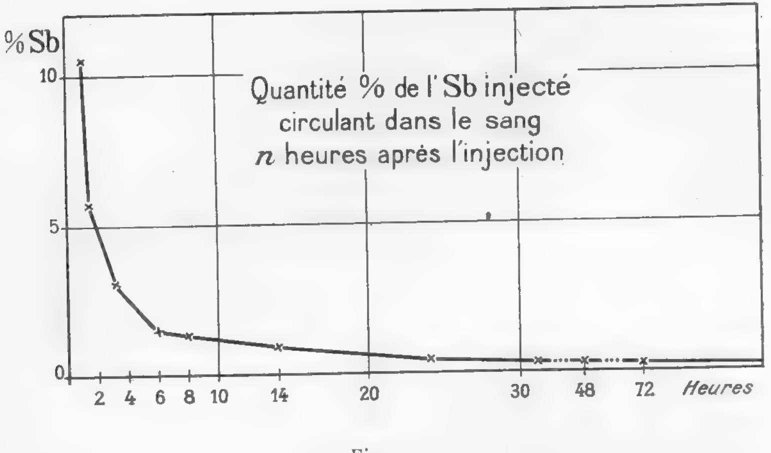


Fig. 1.

B. — Lecture des tableaux II et III.

Le tableau II montre que 90 0/0 environ de Sb injecté, disparaissent *du sang*, dans la première heure. Après trois heures, 95 0/0 ont disparu ; au bout de six heures, 98 0/0 sont éliminés du sang. Mais, on trouve encore des traces nettes, pesables à l'état de sulfure, 51 jours après l'injection. La courbe jointe au mémoire (fig. 1) rend compte du rythme régulier de l'élimination pendant les 24 premières heures. Cette régularité continue d'ailleurs dans les jours et semaines qui suivent, mais à un rythme ralenti. De même l'urine est longtemps positive. Nos expériences n'ont pas dépassé 10 jours sur ce point. Nous avons pu recueillir et peser, au bout de ce temps, pour le lapin 24 : 0 g. 0006 d'antimoine dans une prise d'urine de 50 g. Il est très vraisemblable qu'entre les 24e heure et 48e heure après l'injection, on assiste à la reprise graduelle par le sang, puis à l'élimination urinaire consécutive à cette reprise, de l'antimoine déposé dans les tissus, et circulant entre ces derniers et le milieu intérieur.

Nous avons également recherché Sb dans les tissus, ces expériences continuent. Toutefois, d'ores et déjà, nous pouvons dire que

TABLEAU I

Protocoles expérimentaux.

Date des expériences	Numéros des lapins	Poids net des lapins en g.	P.aminophényl-stibinate de méthylglucamine injecté en cg., en tout	Sb total injecté en cg
6 octobre 1937 . .	1	2.405	135,8	36,1
11 » . .	2	2.700	148,7	39,4
13 » . .	3	2.090	118,3	31,4
19 » . .	4	2.320	125,7	34,8
22 » . .	5	2.140	121,1	32,1
22 » . .	6	2 430	137,5	36,5
26 » . .	7	2.140	121,1	32,0
26 » . .	8	2.080	117,8	31,2
8 novembre 1937. .	9	2 030	114,9	30,5
15 » . .	10	2 420	137,0	36,3
22 » . .	11	2.150	121,7	32 3
26 » . .	12	2.200	124,5	33
26 » . .	13	2 100	118,9	31,5
27 » . .	14	2.100	118,9	31,5
27 » . .	15	2.100	118,9	31,5
7 janvier 1938 . .	16	2 400	130,1	34,5
14 » . .	17	2.500	146,5	39,0
26 » . .	23	2.400	135,9	36,0
15 février 1938 . .	24	1.890	105,7	28,0
18 » . .	19	2.580	146,3	38,7
12 avril 1938 . . .	25	2.340	114,3	30,4
14 » . . .	26	2.435	128,7	34,1

Tableau II

Vitesse de l'élimination hors du sang, de l'antimoine injecté sous forme de p.aminophénylstibinate de méthylglucamine, à des lapins normaux.

Numéros des lapins	Sb injecté par g. de sang en millièmes de mmg.	Temps écoulé en heure entre l'injection et la prise de sang	Sb trouvé par g. de sang en millièmes de mmg.	Quantité o/o Sb injecté, présente dans le sang
1	2 390	1	250	10,5
16	2.380	1	226	9,5
7	2.370	1,30	134	5,7
2	2.400	1,35	120	5,0
3	2.370	3,15	74	3,1
4	2.400	6	36	1,5
5	2 370	7,45	40	1,7
6	2.380	8	31	1,3
8	2.380	14,15	23	0,97
9	2.380	24	11,2	0,47
26	2.229	24	15	0,70
10	2.390	31,30	10,5	0,44
11	2.380	48	10,0	0,42
25	2.068	48	7	0,30
12	2.390	72	4,9	0,20
13	2.380	96	4,8	0,20
14	2.380	120	6,2	0,26
15	2.380	144	0	0,00
17	2.470	240	5	0,20
24	2.350	240	5	0,21
23	2.380	480	7	0,29
19	2.320	1 224	2	0,09

TABLEAU III

Elimination de Sb par l'urine.

Numéros des lapins	Sb total injecté en cg.	Temps d'élimination en minutes	Poids en g. des prises d'urines traitées	Sb en cg. trouvé dans chaque prise	Sb recueilli o/o Sb injecté
7	32	15	13,23	1,46	
	»	75	2,37	5,85	
	»	»	»	»	22,8
16	34,5	60	1,84	6,3	18,3
17	39	120	2,52	5,3	
	»	150	3,38	2,1	
	»	270	22,83	2,5	
	»	360	32,67	1,2	
	»	»	»	»	29,0
18	37,2	210	9,38	16,4	
	»	330	5	1,6	
	»	420	10,2	0,6	50,0
19	38,7	210	21,05	25,4	
	»	320	36,22	1,75	
	»	420	28,52	0,64	
	»	»	»	»	71,8
20	33	210	17,16	12	
	»	450	28,42	5,1	
	»	»	»	»	51,8
21	32,3	210	2,53	5,1	
	»	450	7;75	4,8	30,6
22	36	180	29,03	7,3	
	»	390	28,6	8,2	
	»	540	30,83	0,9	
	»	1.440	33,64	2,5	
	»	2.880	28	0,7	52,5
23	37,5	210	117	16,6	
	»	540	45,26	0,75	
	»	1.440	67,71	1,8	
	»	»	»	»	51,0
25	30,4	2.880	276	18,5	60,8
26	34,1	1 440	135	17,2	50,5
27	33,3	1.440	235	18,3	55,1

10 jours après l'injection de 0 g. 15 de Sb par kg. chez le lapin, le foie contient encore de l'Sb. Dans une expérience, sur 56 g. de foie, nous avons pu peser à l'état de sulfure, 4 mmg. 5 d'antimoine. Par contre, la recherche de l'Sb dans la bile vésiculaire donne des résultats négatifs dans 6 cas (n°s 7, 10, 12, 13, 17, 24), un résultat douteux (pour le n° 25).

Pour les expériences dont les protocoles sont représentés dans le tableau I, nous voyons, d'après les chiffres du tableau III, que déjà 15 minutes après l'injection, l'*urine* contient une grande proportion de Sb. L'*élimination massive se produit dans les 3 à 4 premières heures*. L'animal émet, en petite quantité, une urine qui peut contenir jusqu'à 3 g. 4 o/o d'antimoine (lapin 16). Dans certains cas, 7 heures après l'injection, l'élimination rénale totale atteint 50 o/o de Sb injecté (lapins 18, 20, 22, 23) et même 71 à 72 o/o (lapin 19) du métalloïde introduit.

Conclusions

En conclusions :

1° L'élimination hors du sang de doses massives de Sb injecté sous forme d'aminophénylstibinate de méthylglucamine, est à peu près totale dans les 6 à 8 heures qui suivent l'injection (98 à 99 o/o). Après 24 heures, il reste environ dans le sang 0,5 o/o de l'antimoine injecté. Le fait que nous ayons pu trouver, en quantité suffisante pour le peser, de l'Sb dans le sang, plusieurs jours après l'injection (et même une fois après 51 jours), prouve nettement la circulation entre le sang et les tissus, de l'antimoine fixé, dans les 24-36 heures qui suivent l'injection.

2° Pour l'urine, l'élimination atteint au maximum 71 o/o, sept heures après l'injection, mais elle n'est pas habituellement supérieure à 50 o/o, même 24 heures après le traitement. Nous répétons que l'élimination se fait d'une façon massive dans le trois premières heures.

3° La possibilité de déceler de l'Sb dans le sang et l'urine, plusieurs jours après le traitement, présuppose une élimination tissulaire, relativement lente.

Addendum.

Ce travail était déjà rédigé, quand nous avons pris connaissance du mémoire de T. C. Boyd, L. E. Napier et A. C. Roy, sur l'élimination de l'Sb, injecté à des singes sous forme de para-aminophénylstibinate de diéthylamine (1).

(1) T. C. Boyd, L. E. Napier et A. C. Roy. *The Ind. Med. Res.*, vol. 19, 1931-1932, p. 285.

Nous avons fait l'expérience suivante avec ce même produit. Un lapin de 1.940 g. reçoit par voie veineuse 0,13 de Sb par kg. (soit 0 g. 252 en totalité). L'animal est alimenté pendant 24 heures uniquement de feuilles de laitue. L'urine est recueillie pendant ce temps et l'animal est saigné à la 24e heure.

On trouve :

a) dans 66 g. de sang. . . . . 0 g. 0013 Sb
soit 0,9 0/0 de Sb injecté par gramme de sang.
b) dans 80 cm³ d'urine des 24 heures, on précipite . 0 g. 121 Sb
soit 48 0/0 de Sb injecté.

Au moins pour cette expérience, nos conclusions permettent de dire que, chez le lapin, le rythme de l'élimination, après 24 heures hors du sang, et par la voie rénale, est très comparable à celle observée par nous, sur la même espèce animale, après injection de paraaminophénylstibinate de méthylglucamine.

MÉMOIRES

ISOLEMENT DE LA PREMIÈRE SOUCHE DE VIRUS AMARIL AU CONGO (AFRIQUE ÉQUATORIALE FRANÇAISE)

Par G. SALEUN, J. CECCALDI et A. PALINACCI

En 1935, nous placions au premier plan de nos recherches la question de la fièvre jaune en A. E. F. Depuis cette époque, nous poursuivons l'étude de cette affection redoutable, qui nécessite les mesures prophylactiques les plus sévères (1).

A la suite de l'enquête par les tests de séro-protection de Max Theiler (mission Rockfeller et Institut Pasteur de Brazzaville), des résultats d'examens anatomo-pathologiques de foies suspects par M. Bablet, la fièvre jaune, jusque-là insoupçonnée, semble devoir entrer dans le cadre de la pathologie équatoriale. Ces deux méthodes d'investigations laissent pourtant planer un doute sur la spécificité absolue de leurs résultats ; la clinique, surtout lorsqu'il s'agit de cas sporadiques, ne peut étayer d'emblée le diagnostic.

L'ensemble des renseignements obtenus par ces diverses méthodes apportait déjà une documentation précieuse quant à la présence du virus. Restait l'isolement d'une souche en partant du malade qui devait fournir la preuve indubitable.

Dans une note antérieure, nous écrivions : « la question de la fièvre jaune sera résolue, le jour où nous aurons la possibilité d'isoler le virus » et M. Bablet (2) dans une réponse s'exprimait ainsi : « pour conclure, nous souhaitons que les efforts de Saleun et Ceccaldi pour isoler le virus, que nous croyons être un virus amaril plus ou moins transformé, soient couronnés de succès et permettent une étude expérimentale approfondie et une identification rigoureuse ».

Pour la première fois au Congo, nous avons isolé une souche de virus amaril authentique ; nous l'appellerons par la suite la souche « S. C. ».

La relation de nos observations aurait pu être faite depuis quelques mois ; mais nous avons tenu à nous entourer de toutes les

(1) Saleun, Ceccaldi. *Bull. Soc. Path. exot.*, octobre 1935 ; *Bull. Soc. Path. exot.*, juin 1936 ; *Bull. Soc. Path. exot.*, janvier 1937.

(2) Bablet. *Bull. Soc. Path. exot.*, juillet 1936.

garanties et réaliser un protocole d'expériences complet avant de signaler ce fait d'une importance capitale.

Notre souche a été isolée du sang de M. M..., receveur des postes à Brazzaville, dont le cas est exposé par le Médecin Général Cazanove dans les *Annales de Médecine et de Pharmacie Coloniales*, 3e trimestre 1937, tome 35.

I. — Tableau clinique.

Grâce au Médecin Commandant Bordes, médecin traitant, nous avons pu suivre l'évolution de l'affection de M. M... et procéder aux diverses recherches de laboratoire d'après les symptômes constatés. Nous relatons brièvement l'observation clinique.

Quelques prodromes : vertiges, céphalée, état subfébrile, sont éprouvés par le malade ; mais le début réel de la maladie se place le 14 avril 1937. A midi, brusquement la température est élevée, il se plaint de courbatures, de céphalée ; mais on observe surtout de l'abattement. Pendant quarante-huit heures l'état reste stationnaire ; un traitement quinique est inefficace ; la recherche d'hématozoaires en goutte épaisse est d'ailleurs négative à deux reprises.

Entrée à l'Hôpital le 16 avril. Sujet très abattu, avec phases d'agitation et d'inquiétude. Ne signale pas de symptômes aigus particuliers, à part une céphalée frontale. Etat saburral des voies digestives, mais langue humide. Conjonctivite bilatérale très accusée. Pas d'éruption. Urines en faible quantité, non analysées. Taux de l'urée sanguine 0 g. 30. :

Le 17, même état, cependant la température baisse régulièrement dans la journée, elle passe de 38°6 à 38°2 au début de l'après-midi, oligurie. Dans la nuit du 17 au 18 quelques vomissements *bouillon sale avec pattes de mouches*.

Le 18 au matin, émission de 10 cm³ d'urines troubles ; la recherche de l'albumine, sur le filtrat, donne une *coagulation en masse*.

Dans la soirée, chute de la température à 37°4 ; *sensation de mieux être ;* mais l'état général est très mauvais. Apparition d'un léger subictère. Taux de l'*urée sanguine : 1 g. 96*.

Le 19, la température est à nouveau élevée, l'ictère est plus marqué ; l'anurie complète ; les vomissements ont pris le caractère du *vomito negro*. Une ponction lombaire pratiquée donne un liquide non hypertendu, xantochromique : 10 cellules, 0,30 d'albumine. Le malade meurt ce jour à 19 h. 15, soit cinq jours après le début de l'affection.

L'autopsie révèle les altérations nettes tant du foie que de la muqueuse de l'estomac et de son contenu.

Enfin les constatations anatomo-pathologiques de M. Bablet montrent : Stéatose généralisée à distribution irrégulière. Nécrose étendue ne respectant que de rares cellules au centre et à la périphérie du lobule ; *nombreuses cellules globuleuses en chromatolyse*

nucléaire; infiltration abondante des espaces porte autour des canaux biliaires et réaction diffuse du lobule. Congestion marquée.

L'estomac très congestionné a perdu son épithélium superficiel et montre des glandes dissociées.

Le rein est le siège d'une néphrite épithéliale aiguë touchant électivement les tubes contournés.

Diagnostic : Hépato-néphrite du type amaril.

L'observation clinique, les lésions constatées à l'autopsie ainsi qu'à l'examen des coupes d'organes suffisaient pour suspecter l'atteinte amarillique; mais n'y a-t-il pas d'autres infections ou intoxications donnant un tableau calqué sur les divers symptômes observés?

Le cas n'aurait probablement pas été douteux, s'il s'était produit dans une région où des foyers de fièvre jaune existent.

En A. E. F. la question est différente et mérite que l'on ne soit pas aussi affirmatif. Nous rappelons à ce sujet que MM. BLANCHARD, LAIGRET et LEFROU, dès 1923, observaient à Brazzaville un syndrome ictérigène à allure épidémique (sans examens anatomo-pathologiques, mais avec constatations nécropsiques) pouvant faire songer à la fièvre jaune; pourtant ces auteurs mettaient en évidence l'agent spécifique, un spirochète.

Nous ajouterons que, d'après les tests pratiqués dans le Moyen-Congo et plus particulièrement à Brazzaville, il ne semble pas que la fièvre jaune ait sévi chez les autochtones dans ces dernières années. Enfin signalons que, malgré une enquête excessivement rigoureuse et un dépistage suivi, le cas de M. M... est resté isolé.

II. — Recherches de laboratoire.

L'examen de sang au point de vue hématozoaires et spirochètes a été pratiqué à trois reprises par goutte épaisse, il s'est toujours révélé négatif.

Une hémoculture fut également négative malgré une durée de sept jours à l'étuve.

La formule leucocytaire était normale avec cependant une légère polynucléose.

Mais ce sont surtout les inoculations aux animaux qui pouvaient présenter quelque intérêt; aussi dès le 16 avril, jour de l'hospitalisation, soupçonnant une affection typhique ou spirochétienne, nous inoculons 4 cm^3 de sang total au cobaye 1601 par voie intrapéritonéale; l'animal fait une poussée thermique à 40°4 le 18; une

ponction du cœur est effectuée pour inoculation intracérébrale à six souris et au cobaye neuf 1602. Ces animaux n'ont rien présenté d'anormal malgré une période d'observation prolongée et des examens de sang répétés. Il n'y avait donc pas de virus circulant chez le cobaye 1601 deux jours après l'inoculation du sang du malade.

Le 18 avril, après la constatation des premiers vomissements suspects, nous inoculons à nouveau, au lit du malade, le sang total de M. M... à six souris et au cobaye 1603 par voie intracérébrale.

Le 19 avril, désirant éliminer le diagnostic de spirochétose, le liquide céphalo-rachidien est inoculé intracérébralement à trois souris et au cobaye 1604 ; le cobaye 1605 reçoit le même produit par voie intrapéritonéale. Eliminons dès à présent le cobaye 1605 ainsi que les trois souris qui n'ont présenté aucun symptôme morbide.

Reprenons les constatations faites sur les animaux inoculés les 18 et 19 avril.

a) *Expériences sur cobayes.* — La courbe de température du cobaye 1603 montre à trois reprises un clocher à 40°2 ; le premier clocher se manifestait au 10ᵉ jour de l'inoculation ; mais en l'absence d'autres symptômes, nous l'avons laissé en observation et il a survécu.

Le cobaye 1604 qui avait reçu le liquide céphalo-rachidien fit, du 8ᵉ au 10ᵉ jour, une poussée fébrile entre 40° et 40°5 ; suivi, il est sacrifié à la période agonique le 12 mai, soit au 24ᵉ jour, après une phase d'amaigrissement, d'hypothermie et de parésie des membres postérieurs. L'autopsie ne révèle pas de lésions organiques, à part de la congestion ; l'examen des frottis ainsi que les ensemencements de sang ou d'organes sont tous négatifs au point de vue germes et parasites (en particulier spirochètes). Le cerveau broyé et émulsionné est inoculé au cobaye 1616 par voie intracérébrale ; cet animal présente également une élévation de température du 13ᵉ au 16ᵉ jour (40°2 à 40°6) ; mais il se rétablit par la suite.

Avions-nous isolé le virus sur cobaye en partant du sang et du liquide céphalo-rachidien du malade ? Le virus serait-il présent à une phase de l'affection, dans le liquide céphalo-rachidien ? Connaissant la difficulté que l'on éprouve parfois à adapter au cobaye le virus amaril neurotrope, nous ne sommes pas surpris des résultats ci-dessus. Il eut fallu évidemment sacrifier l'animal au moment de sa poussée thermique et pratiquer des passages en série d'animal à animal pour avoir des chances d'obtenir un résultat favorable. Signalons qu'il paraît possible, dans certains cas, d'isoler le virus par inoculation intracérébrale au cobaye du sang total ou du liquide céphalo-

rachidien. La présence du virus dans le liquide céphalo-rachidien expliquerait peut-être ces cas de fièvre jaune à évolution atypique, comme celui qui a été signalé par le Médecin Général Inspecteur SOREL (1).

b) *Expériences sur les souris. Isolement du virus.* — En 1935, au Brésil, plusieurs souches de virus amaril sont obtenues par inoculation directe du sang du malade dans le cerveau de la souris blanche. M. MATHIS, à Dakar, en juin 1936, isolait par ce procédé la souche « Ricou ». Ne pouvant expérimenter sur le *Macacus rhesus* (il paraissait jusqu'à présent prématuré de vouloir importer cet animal sensible en A. E. F.), nous avons également suivi la même méthode.

Le 18 avril au matin, soit au 4e jour de l'affection de M. M..., nous inoculons au lit du malade, le sang total à six souris par voie intracérébrale.

Le 17 avril au 10e jour, la souris n° 7 est visiblement malade ; l'animal est en boule, poils hérissés, ne mange plus, se déplace difficilement; au cours de l'après-midi apparaissent des contractions qui augmentent d'intensité ; l'animal est sacrifié à 23 heures, le cerveau prélevé est placé au frigidaire à 10°. L'autopsie ne révèle que des symptômes de congestion légère des organes. Tous frottis de : foie, rate, reins, surrénales, cerveau, urines (GRAM et FONTANA-TRIBONDEAU); ensemencements de cerveau, foie, sang en milieux ordinaires et REITER RAMME, sont négatifs. Le cerveau, repris le 28 après 16 heures de frigidaire, broyé et émulsionné en eau physiologique additionnée de sérum, est passé à 4 souris neuves selon la technique habituelle de conservation de la souche normale (1er passage).

Le 28 avril, une 2e souris n° 8 du lot primitif présente les mêmes symptômes, le 29 au matin l'animal est couché sur le côté avec contractions périodiques violentes. Sacrifié, le cerveau est placé au frigidaire, repris sept heures après pour inoculation à 4 souris (1er passage *bis*). Tous examens et ensemencements négatifs.

Enfin une troisième souris n° 9 est parésiée le 3 mai, son cerveau prélevé le 4 sert au passage immédiat à un lot de 4 souris (1er passage *ter*).

En résumé, sur les six souris primitivement inoculées, trois étaient malades, les trois autres ont résisté.

(1) SOREL. *Off. Int. Hyg. Publ.*, XXVIII, juillet 1936, p. 1283.

III. — Etude du virus isolé-virus « Brazza ».

Examinons tout d'abord les résultats du premier passage de souris.

1er passage :

a) *Passage cerveau n° 7.* — Sur les quatre souris inoculées on observe :

- une malade parésiée avec contractions au 8e jour ; cerveau prélevé le 9e ;
- une malade parésiée avec contractions au 9e jour ; cerveau prélevé le 10e ;
- deux malades parésiées avec contractions au 10e jour ; cerveaux prélevés les 11e et 12e jour.

b) *Passage bis avec le cerveau n° 8.* — Deux souris malades au 7e jour, mortes le 8e ; deux souris malades au 8e jour ; cerveaux prélevés les 8e et 9e jour.

c) *Passage ter avec le cerveau n° 9.* — Deux souris malades le 8e jour ; mortes le 9e jour ; deux souris malades le 10e jour ; cerveaux prélevés le 11e jour.

Jusqu'au 9e passage, nous avons pratiqué l'inoculation de plusieurs cerveaux du même passage ; puis au 20e, obtenant des résultats absolument identiques, nous nous sommes contentés d'un seul cerveau.

Numéros de passage	Souris inoculées	Date inoculation	Paralysie	Souris vivantes
1er	4	28- 4-37	8e à 10e j.	0
2e	7	7- 5-37	8e à 10e j.	0
3e	4	18- 5-37	7e à 11e j.	0
4e	6	26- 5-37	7e à 11e j.	0
5e	5	3- 6-37	7e à 11e j.	0
6e	4	13- 6-37	8e à 10e j.	0
7e	4	21- 6-37	8e à 10e j.	0
8e	4	30- 6-37	8e à 10e j.	0
9e	5	8- 7-37	7e à 10e j.	0
10e	4	18- 7-37	8e à 11e j.	0
11e	5	28- 7-37	7e à 10e j.	0
12e	5	5- 8-37	7e à 9e j.	0
13e	4	12- 8-37	8e à 9e j.	0
14e	4	23- 8-37	8e à 10e j.	0
15e	5	31- 8-37	8e à 9e j.	0
16e	5	8- 9-37	7e à 9e j.	0
17e	7	17- 9-37	6e à 9e j.	0
18e	6	24- 9-37	6e à 9e j.	0
19e	5	3-10-37	7e à 9e j.	0
20e	5	12-10-37	7e à 8e j.	0

Le tableau schématise les passages successifs et l'évolution de l'affection chez les animaux inoculés.

Nous sommes actuellement au 40e passage et depuis le 21e les paralysies sont observées très régulièrement à partir du 16e jour.

L'observation nous amène à formuler les commentaires suivants. Aux premiers passages, les paralysies des pattes ne sont pas nettes ; les souris présentent d'abord une phase d'excitabilité ; au fur et à mesure de l'évolution de l'affection, l'animal se met en boule, son poil se hérisse ; les contractions s'installent brèves à intervalles espacés, puis deviennent plus fréquentes, débutant à une patte, s'étendant pour s'exercer sur tout un côté du corps ; la souris peut d'ailleurs mourir subitement d'une contraction plus violente.

Dès le 9e passage, nous avons pu observer de belles paralysies des pattes postérieures ; plus le nombre de passages augmente, plus les paralysies sont nettes. Actuellement les non paralysées sont l'exception.

La période d'incubation se raccourcit à mesure des passages pour devenir fixe à partir du 21e, soit 6e et 7e jour (rarement 5e).

2° *Titrage.* — La virulence (ou peut-être le caractère neurotrope du virus isolé en partant de l'homme) croît régulièrement avec les passages.

Si le 18 mai, après le 3e passage, la dose limite mortelle du virus Brazza (souche « S. C. ») est au 1/10.000 ; le 12 octobre, 19e passage, le virus tue nettement au 1/100.000 (souris paralysées aux 7e et 9e jour), au 26e passage la dilution 1/200.000 est mortelle.

3° *Conservation du virus.* — Le cerveau de souris n° 241 du 18 octobre conservé 56 jours au frigidaire à 10°, passé à 5 souris neuves se montre encore très virulent, tous les animaux en expérience étaient paralysés au 8e et 9e jour.

Signalons que, pour les animaux sacrifiés au début de l'étude, des frottis et ensemencements ont été effectués pour la recherche de germes ou parasites en particulier spirochètes, ils se sont toujours révélés négatifs.

Enfin les cerveaux prélevés ont tous été contrôlés bactériologiquement, seuls les organes indemnes ont servi au passage suivant. La pollution des cerveaux, lorsque l'animal a été sacrifié au moment opportun, est exceptionnelle ; cependant, dans quelques cas (comme pour l'entretien du virus de Dakar), l'ensemencement donne un bacille Gram négatif à odeur fécaloïde de provenance intestinale ; germe qui envahit la circulation générale au moment de la période agonique.

IV. — Identification du virus.

Le virus isolé provient bien du sang de M. M... Il serait surprenant, en effet, d'avoir fixé un virus propre à la souris ; sur six souris inoculées primitivement, trois ont présenté les mêmes symptômes. Les passages en série, de souris à souris, son adaptation rapide, l'évolution de l'affection chez les animaux, les caractères des symptômes, l'impossibilité de mettre en évidence un germe malgré de nombreux examens suffisent déjà pour prouver que nous sommes en présence d'un virus amaril. Pour en préciser la nature nous avons soumis le virus « Brazza » à diverses épreuves dont voici le protocole :

1° Pouvoir neutralisant du sérum immun-virus « Brazza » vis-à-vis virus « D » (Le virus « D », Dakar, est entretenu à l'Institut Pasteur de Brazzaville depuis mai 1935).

2° Pouvoir neutralisant du sérum immun virus « D » vis-à-vis virus « Brazza ».

3° Pouvoir neutralisant de certains sérums immuns (ancien jauneux, animaux préparés, vaccinés) vis-à-vis du virus « Brazza ».

1° *Sérum lapin « Brazza » + virus D.* — Nous avons préparé un sérum de lapin immun, en inoculant chaque semaine, dans le péritoine de l'animal, un cerveau entier de souris de passage du virus « Brazza » (cerveaux négatifs au contrôle bactériologique).

La première épreuve a été pratiquée le 24 juillet ; à cette date le lapin avait reçu sept cerveaux.

Le pouvoir protecteur a été recherché aux dilutions suivantes :

1/500.000, 1/50.000, 1/5.000 (le virus « D » tue normalement à 1/600.000.

Dilutions		Animaux inoculés	Paralysie	Animaux vivants
Sérum immun « Brazza » + virus « D »	1/500.000	3	0	3
	1/50.000	3	0	3
	1/5.000	3	3	0
Virus « D » seul	1/500 000	3	3	0
	1/50 000	3	3	0
	1/5.000	3	3	0

L'épreuve était prématurée, la protection non douteuse est faible. Le virus n'ayant que quelques passages était peu adapté et ne possédait qu'un faible pouvoir antigénique.

Une deuxième expérience est réalisée le 6 décembre ; le lapin avait reçu 18 cerveaux de la souche « S. C. ».

Dilutions		Animaux inoculés	Paralysie	Animaux vivants
Sérum immun « Brazza » + virus « D »	1/60.000 .	3	0	3
	1/6.000 .	3	0	3

Les témoins, inoculés aux mêmes dilutions avec le virus « D » seul, sont morts aux 6[e] et 7[e] jour. Le sérum immun « Brazza » neutralise le virus « D » jusqu'au 1/6.000. Ce même sérum protège vis-à-vis de la souche homologue à toutes les dilutions jusqu'à 1/2.000.

2° *Sérum immun « D » + virus Brazza.* — Le sérum de lapin préparé avec la souche dakaroise neutralise le virus « Brazza » à toutes les dilutions jusqu'à 1/2.000 au moins.

3° *Pouvoir protecteur de divers sérums vis-à-vis du virus « Brazza ».* — Le Médecin Colonel Peltier, Directeur de l'Institut Pasteur de Dakar, a eu l'extrême amabilité de nous adresser un sérum de jauneux guéri (sérum Co...) et un sérum d'âne immun : nous lui exprimons toute notre gratitude.

Le virus « Brazza » éprouvé vis-à-vis de ces deux sérums a été neutralisé aux dilutions à 1/20.000 et 1/2.000, tous les animaux inoculés ont survécu.

Enfin deux personnes vaccinées par la méthode de Laigret dont les sérums s'étaient révélés fortement protecteurs ont fourni exactement le même résultat que les précédents.

Ces expériences d'identification prouvent nettement la nature amarillique authentique du virus isolé chez M. M...

V. — Adaptation du virus « Brazza » au cobaye.

Dès la constatation des manifestations morbides parmi les souris du lot primitif, nous avons voulu adapter la souche au cobaye.

C'est ainsi que les cerveaux de souris n° 7 et n° 8 sont passés respectivement à deux cobayes 1613 et 1614. Tous deux ont fait une réaction thermique aux 10[e] et 11[e] jour (40°5 et 40°4) ; le 1614 a survécu. Quant au cobaye 1613, au 16[e] jour de l'inoculation, il mourait en hypothermie après une phase de contractions et paralysie des membres postérieurs. L'émulsion de son cerveau est inoculée au cobaye 1617 qui présente : une élévation thermique à

40°2, puis 41°, à partir du 12e jour ; mais comme nous le disions au début de ce travail, nous n'avons pu réussir à conserver le virus parce que nous laissions l'évolution de l'affection se prolonger.

Nous avons repris l'expérience le 3 février 1938. Un cerveau du 34e passage souris sert à inoculer intracérébralement les cobayes 1705 et 1706. A partir de cette époque nous réalisons facilement l'entretien sur cobaye, il suffit de lire le tableau ci-après pour s'en rendre compte.

Nos des animaux	Date inoculation	Début hyperthermie	Paralysie prélèvement cerveau
Souris n° 331	3-2-1938	6e jour	9e jour
Cobayes nos 1705-1706. . .	12-2-1938	8e jour	11e jour
Cobayes nos 1707-1708. . .	22-2-1938	6e-7e jour	10e jour
Cobayes nos 1712-1713. . .	3-3-1938	7e jour	10e jour
Cobayes nos 1717-1718. . .	en cours		
Cobayes nos 1721-1722. . .			

Le 2e passage de cobaye à cobaye donne des manifestations pathologiques typiques : courbe thermique ; amaigrissement marqué progressif au cours de l'évolution, principalement dès le début de l'élévation de la température ; enfin paralysie très nette des pattes postérieures et même antérieures ; hypothermie.

VI. — **Examens anatomo-pathologiques.**

Ces examens ont été pratiqués par Mlle O. Baffet que nous remercions vivement de son précieux concours.

Les coupes pratiquées avec les cerveaux de souris n'ont pu fournir un diagnostic précis étant donné les altérations de nécrose et de lyse des tissus *post-mortem*, par défaut de pénétration du liquide fixateur ; cependant la présence d'inclusions intranucléaires est nettement constatée.

Il n'en est pas de même avec le cerveau du cobaye 1712 dont l'examen révèle les lésions caractéristiques de la fièvre jaune : ébauches de manchons périvasculaires, nodules parenchymateux ; dans les cellules gliales, présence d'inclusions oxyphiles typiques, qui se retrouvent également nombreuses dans quelques neurones.

Le cerveau qui a servi à cette détermination provenait d'un cobaye du 2e passage ; l'animal présentait tous les symptômes typiques de l'affection amarile ; il n'est pas douteux que les lésions seraient encore plus accusées sur des organes de cobayes après plusieurs passages alors que le virus se serait particulièrement bien adapté.

VII. — **Essai de transmission à un « Atherura africana ».**

Le cerveau de souris n° 254, du 24e passage, est émulsionné et inoculé par voie intracérébrale à un animal du genre porc-épic. La difficulté de contention ne nous a pas permis de suivre sa courbe de température ; l'animal n'a présenté aucun symptôme morbide ; il était vivant, bien portant, 35 jours après l'inoculation.

VIII. — **Epidémiologie.**

La recherche de l'origine du cas M... présentait un intérêt capital ; l'enquête a été pratiquée de façon très précise par le Médecin Général Cazanove, nous nous contenterons de mentionner les résultats des tests de séro-protection effectués avec les sérums d'un certain nombre de personnes ayant vécu au contact direct du malade.

Mme M..., femme de l'intéressé ; trois boys les nommés M..., M... et N'G... ; deux écrivains travaillant dans le bureau du receveur : S... et M... ; enfin deux indigènes de Bamboma (lieu où M. M... a fait une « battée » le 4 avril), qui ont aidé l'Européen dans ses recherches.

Tous ces sérums se sont révélés non protecteurs vis-à-vis des virus « D » et « Brazza ». Des séro-agglutinations aux spirochètes effectuées avec les mêmes sérums furent négatives.

IX. — **Conclusions.**

1° En partant du sang total de M. M..., au 4e jour de la maladie, par inoculation intracérébrale à la souris, nous avons isolé une souche de virus amaril.

2° L'authenticité amarillique de ce virus est prouvée par : les passages en série de souris à souris, les épreuves d'immunité croisée avec le virus dakarois, les expériences de neutralisation par les sérums immuns, les examens anatomo-pathologiques de cerveaux (souris et cobaye).

3° L'adaptation de ce virus au cobaye a pu être réalisée.

4° Nous pensons que l'isolement du virus peut être obtenu dans certaines conditions, par l'inoculation directe du sang dans le cerveau du cobaye.

Il serait également intéressant de chercher systématiquement le virus en partant du liquide céphalo-rachidien des jauneux, par inoculation de ce produit à la souris et au cobaye. Ce procédé permettrait, dans les pays où le typhus amaril existe à l'état endémo-épi-

démique, de rattacher de façon absolue à cette entité certains cas atypiques présentant une prédominance des symptômes nerveux.

Le 18 avril 1937, pour la première fois au Congo nous avons isolé un virus amaril authentique (souche « S. C. »). Jusqu'à cette date les épreuves de séro-protection de Max Theiler, les examens anatomo-pathologiques, la clinique permettaient de soupçonner fortement l'affection. L'isolement de notre souche apporte un élément de certitude sur la présence de la fièvre jaune en Afrique Equatoriale Française.

Institut Pasteur de Brazzaville.

LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTISTREPTOCOCCIQUE DANS LES « FILARIOSES » LYMPHATIQUES AU CAMEROUN

Par M. CHABEUF

La fréquence des streptococcies de toute nature en milieu tropical a été depuis longtemps signalée. Qu'il s'agisse de lésions cutanées, d'infections du système lymphatique, de collections purulentes variées ou d'atteintes viscérales ou même générales, l'indigène de la zone équatoriale se trouve toute sa vie aux prises avec le streptocoque. Heureusement il paraît se faire ordinairement dès le jeune âge une auto-vaccination plus ou moins solide qui met l'adulte et le vieillard à même de supporter des infections mortelles pour un être neuf.

Néanmoins jusqu'à ces dernières années ni la chimio-thérapie ni la thérapeutique biologique ne permettaient de lutter sérieusement contre ces atteintes. La multiplicité des antiseptiques, vaccins et sérums successivement préconisés contre le streptocoque prouve bien leur faible action réelle.

Les progrès de la sérothérapie (sérum de Vincent — vaccins préparés à partir de souches locales) permirent d'entrevoir des améliorations mais le prix encore élevé de ces préparations en contre-indique jusqu'à présent l'emploi en pratique indigène.

La mise au point depuis 1935 d'une chimiothérapie antistreptococcique nouvelle par les dérivés sulfamidés a soulevé de grands espoirs. En effet, ces médicaments de conservation et d'absorption facile ont paru aussitôt beaucoup plus actifs que tous les précédents.

Dès le début de 1937, M. Boyé en précisait l'indication dans la lymphangite tropicale endémique en même temps que MM. Floch, Advier, Montestruc et Ch. Bertrand aux Antilles, Berny et Gippet

à la Guyane expérimentaient l'action de la septazine dans cette affection. De notre côté nous commencions nos premiers essais au Cameroun en juin 1937.

I

Si la lymphangite endémique classique n'est pas aussi répandue en Afrique qu'aux Antilles, elle s'y observe pourtant. Plus exactement il existe un certain nombre de syndromes lymphatiques à rechutes qui relèvent très probablement d'une étiologie identique et aboutissent à des états éléphantiasiques. Malheureusement la négligence habituelle des indigènes fait qu'ils ne viennent que rarement consulter pour des poussées fébriles douloureuses dont ils connaissent le caractère passager mais ignorent la cause et les conséquences. Il faut donc que ces « crises lymphangitiques » éclatent directement sous nos yeux pour que nous en ayons une connaissance précise. C'est ce qui s'est passé chez plusieurs de nos opérés dont voici les observations résumées :

Observation n° 1. — N... A., homme de 30 ans, est opéré le 24 juillet 1937 pour éléphantiasis de la verge et du scrotum. Les suites opératoires sont normales mais ralenties par une légère suppuration de la plaie opératoire. Le 29-8 au soir, le malade éprouve sans aucun prodrome une douleur aiguë à la jambe gauche, qui s'irradie le long de la face interne de la cuisse jusqu'au triangle de Scarpa.

Il s'agit d'un œdème diffus, chaud, aboutissant aux ganglions inguino-cruraux et accompagné d'une réaction fébrile.

Le 30-8. Même situation. Température axillaire 38°6 le matin. Pas d'hématozoaires dans le sang. Injection intraveineuse de 10 cm^3 de Soluseptazine. Température vespérale 37°8.

Le 31-8. La douleur et l'œdème s'atténuent. Température normale. Septazine : 1 g. *per os*.

Le 1-9. Tout est rentré dans l'ordre.

Le malade sort guéri le 7-9.

Nous avions constaté un mois auparavant un cas identique dont l'observation n'a pas été conservée.

Observation n° 2. — A. M..., homme d'environ 45 ans, est hospitalisé en août 1937 pour syphilis, blennorragie chronique et éléphantiasis de la verge et du scrotum. Il est d'abord traité médicalement pour les deux premières affections, puis passe dans le service de chirurgie où il est opéré le 12-10.

Son éléphantiasis a évolué en une dizaine d'années par des poussées fébriles intermittentes qui petit à petit ont transformé le scrotum et la peau de la verge en un masse ligneuse épaisse coupée de sillons profonds et suintants. L'impotence fonctionnelle génitale est complète. Il y a eu aussi quelques poussées sur le dos du pied droit qui est un peu tuméfié, mais beaucoup moins dur que le scrotum. Cette lésion paraît stabilisée depuis plusieurs années.

L'intervention est rendue difficile par l'envahissement total de la verge et le manque de peau saine pour reconstituer un fourreau correct à cet organe. Cicatrisation lente par seconde intention.

Elle est en bonne voie lorsque, le 13-12, le malade éprouve une violente poussée fébrile analogue aux précédentes avec douleur dans le membre inférieur droit et adénopathie inguino-crurale. Le mollet et la cuisse sont chauds, œdématiés sans atteinte du système veineux. Température axillaire : 38°6.

Le lendemain, mêmes signes. A la suite d'une injection intraveineuse de 10 cm^3 de Soluseptazine la température s'abaisse. Le 15-12, la douleur et l'œdème se localisent au dos du pied, antérieurement atteint. Seul demeure un ganglion inguino-crural tuméfié. Septazine : 1 g. en 2 comprimés. Température normale. Le 16-12, même traitement.

L'œdème du pied est revenu aux dimensions qu'il avait avant l'intervention.

A partir du 17-12, on n'observe plus rien d'anormal.

Le malade sort guéri le 25 janvier 1938.

Observation n° 3. — E. M..., homme âgé d'environ 28 ans, entre à l'hôpital le 11-10-37 pour éléphantiasis de la verge et du scrotum.

Vu l'abondance des malades à opérer, il est d'abord hospitalisé dans la « salle d'attente » en compagnie d'autres candidats à des interventions non urgentes.

Le 20-12, il éprouve une vive douleur au scrotum qui est chaud, œdématié. La température axillaire monte à 38°4 le matin. Il reçoit 10 cm^3 de Soluseptazine par voie intraveineuse. La température s'abaisse à 37°6.

Le 21-12. Violentes céphalées. Douleurs aiguës au scrotum.

De 37°2 le matin, la température axillaire remonte à 38°6 le soir. Septazine, 2 comprimés à 0,50.

Le 22-12. La température s'abaisse au-dessous de 38°. Soluseptazine : 5 cm^3 intraveineux.

Les 23, 24 et 25-12, les douleurs scrotales ont disparu ; la température oscille entre 37° et 38°. Quelques céphalées.

Septazine : 2 comprimés à 0,50 par jour.

Intervention le 12-1-38, suivant la technique habituelle (Botreau-Roussel).

Le 13-1, la température atteint 38°4. Le malade prend 3 comprimés à 0 g. 50 de Septazine.

Les jours suivants, la cicatrisation se poursuit normalement. Le malade sort guéri le 31 janvier.

Il est permis de se demander devant ces cas si le fait de réséquer un scrotum éléphantiasique ne réveillerait pas l'infection causale latente qui chercherait alors à se localiser sur un autre de ses foyers d'élections.

Dans les deux premiers cas, le membre inférieur a subi des poussées lymphangitiques au cours de la cicatrisation du scrotum et celle-ci a demandé de longs jours. Dans le troisième cas, nous avons eu la chance de traiter le malade avant l'intervention : il n'y a pas eu de poussées post-opératoires et la cicatrisation s'est effectuée par première intention en 19 jours.

Aussi croyons-nous très utile de faire à titre préventif une cure de septazine à tout sujet que l'on voudra opérer d'éléphantiasis, par exemple 2 g. par jour pendant 5 jours, sans oublier une injection intraveineuse de 10 cm^3 de soluseptazine le soir de l'intervention.

Nous espérons ainsi prévenir non seulement les poussées fébriles post-opératoires bien connues des chirurgiens, mais aussi les récidives à brève ou à longue échéance, qui sont loin d'être rares. Pour atteindre à une sécurité parfaite il faudrait que tous les anciens opérés viennent suivre tous les six mois une nouvelle cure septazinée... Mais avec la mentalité de nos malades nous savons bien qu'il ne faut pas y songer.

II

Les adéno-lymphocèles inguino-crurales sont encore souvent — ainsi que l'éléphantiasis — considérées comme des manifestations d'origine filarienne. Il n'est plus guère permis, après le travail de M. Botreau-Roussel, de douter de l'origine streptococcique de l'éléphantiasis. Pour certaines lymphangiectasies, le problème paraît autre car les lésions anatomiques sont différentes.

Néanmoins la plupart des auteurs rassemblent ces affections dans le chapitre « Filariose lymphatique » et il est bien vrai qu'elles ont un air de parenté.

MM. Joyeux et Sicé décrivent l'adéno-lymphocèle comme « une tumeur molle, rappelant la consistance du lipôme, indolente dans l'intervalle des crises, mobile sur les plans profonds et superficiels, la peau en surface n'étant pas altérée ». Ils ajoutent plus loin :

« L'évolution de ces tumeurs est sujette à de grandes modifications. C'est ainsi qu'on assiste à des poussées d'accroissement sous l'influence de la fatigue, de la menstruation, de la grossesse, et surtout des « Crises lymphangitiques », accès fébriles parfois très intenses avec frissons et sueurs abondantes ressemblant à l'accès de paludisme, mais durant plus longtemps et non modifiés par la quinine ».

Voici deux cas qui paraissent s'en rapprocher.

Observation n° 4. — Le nommé E. M..., homme d'environ 25 ans entré à l'hôpital, en août 1937, pour adéno-lymphocèle bilatérale, déclare avoir présenté vers l'âge de 2 ans des adénopathies inguinales aiguës qui ont guéri spontanément en 2 semaines laissant place à des tumeurs molles et indolentes. Celles-ci ont grossi progressivement jusqu'à atteindre actuellement de chaque côté, au niveau du triangle de Scarpa, le volume des deux poings. Elles ne se sont jamais fistulisées. 10 ans après, a commencé à se développer par poussées successives un éléphantiasis du membre inférieur gauche. A chaque crise le malade

devait garder le lit 2 ou 3 jours. Depuis quelques années le membre inférieur gauche est pris tout entier et l'affection se reporte sur le membre droit qui présente déjà un œdème caractéristique du dos du pied.

Les organes génitaux externes sont intacts.

Le 30-8, sous rachi-anesthésie, résection des deux tumeurs. On trouve de chaque côté quelques ganglions fibreux noyés dans une masse celluleuse fortement infiltrée de lymphe. Malgré une hémostase minutieuse, un abondant suintement séro-sanguinolent imprégnera le pansement les jours suivants, tandis que la région reprendra un aspect topographique normal.

Le 1-9 éclate une violente réaction thermique accompagnée de sueurs, douleurs dans les mollets et nausées coïncidant avec le déclin de la lymphorragie. Température axillaire 40°4 le matin, 40°9 le soir. Il reçoit 10 cm^3 de Soluseptazine I. V.

Le 2-9. Fin de la lymphorragie. Atténuation des douleurs. Température matutinale : 38°9, vespérale : 38°6. Septazine 1 g. *per os.*

Le 3-9. Même traitement. Température maxima : 38°6.

Le 4-9. Les douleurs persistent légèrement. Septazine 1 g. Température maxima : 38°4.

Le 5-9. Fin de la crise. Température : 37°8. La plaie commence à suppurer et continuera à le faire jusqu'au 11-9 tandis que la température oscillera entre 37° et 38°.

Le 17-9, alors que la cicatrisation des plaies opératoires s'accomplit normalement, poussée lymphangitique du scrotum qui est œdématié et douloureux. Soluseptazine 10 cm^3 I. V. La température tombe de 38°8 le matin à 37°5 le soir.

Dès le lendemain tout est rentré dans l'ordre mais le scrotum reste légèrement tuméfié.

Le 2-10 Nouvelle poussée scrotale mais moins violente que la précédente. Température maxima : 38°4. Le malade reçoit 1 g. de Septazine par jour pendant 2 jours. Cet accident n'entrave pas la marche de la cicatrisation.

Le 8-11. Le malade sort complètement cicatrisé.

Le scrotum a repris son aspect normal. Ce sujet doit être revu en février 1938.

Observation n° 5. — Le nommé B. T..., âgé d'environ 22 ans, est hospitalisé au commencement de septembre 1937 pour adéno-lymphocèle bilatérale, hernie inguinale gauche et début d'éléphantiasis du scrotum.

Son affection remonte à une dizaine d'années, date approximative à laquelle sont apparues deux tuméfactions indolores dans la région inguino-crurale. Ces tumeurs ont augmenté de volume à la suite de crises douloureuses périodiques accompagnées de fièvre et de violents frissons. Elles atteignent maintenant le volume d'un citron.

Il y a 2 ans sont apparus en outre une tuméfaction inguinale gauche et un épaississement ligneux du scrotum. Au moment des crises fébriles, le sujet souffre violemment de sa région inguinale et présente des signes d'occlusion intestinale.

Le malade dont plusieurs parents sont actuellement trypanosomés accuse en outre de violentes céphalées.

Le 18-9-37, intervention. Le liquide céphalo-rachidien retiré lors de la rachi-anesthésie est normal, ce qui élimine l'hypothèse d'une trypanosomiase. On trouve un sac de hernie inguinale qui est réséqué. Le canal

inguinal est refermé suivant la technique de de MARTEL. Dans la même séance, les deux adéno-lymphocèles sont réséquées et donnent lieu, malgré l'hémostase, à un abondant suintement séro-sanguinolent.

Le surlendemain, crise lymphangitique typique du scrotum. Température vespérale : 39°. Soluseptazine 10 cm^3 I. V.

Le lendemain, même traitement. La température maxima s'abaisse à 38°. Les douleurs disparaissent.

Les 22, 23 et 24 la température revient à la normale. Le malade reçoit encore chaque jour 1 g. de Septazine *per os*.

Une nouvelle poussée semblable, mais beaucoup moins intense s'observe les 4 et 5-10. 1 g. de Septazine suffit à la faire rétrocéder.

Le malade sort sur sa demande 2 semaines plus tard, complètement cicatrisé.

Lors de l'examen de ce sujet, nous n'avions pas cru à l'existence d'une hernie inguinale mais plutôt à celle d'un lymphangiome du cordon spermatique et avions attribué aux poussées aiguës de cette tumeur, les signes intestinaux accusés par le malade.

Un mois auparavant, nous avions en effet commis l'erreur inverse.

OBSERVATION n° 6. — L'infirmier indigène E... GUSTAVE, en service dans un dispensaire voisin, nous consulte à l'une de nos visites à ce poste pour tumeur inguinale douloureuse. Il a fait lui-même le diagnostic de hernie et ajoute à l'appui de son idée que de temps en temps la hernie s'étrangle, devenant plus grosse, douloureuse, avec des vomissements et un accès de fièvre qu'il attribue à une réaction palustre surajoutée.

Il s'agit en effet, en dehors de ces « étranglements », d'une petite tumeur molle, mate, réductible, occupant exactement le trajet inguinal et présentant l'impulsion à la toux.

Intervention le 11-8. Sous rachi-anesthésie : le canal inguinal est vide de tout sac péritonéal, mais occupé par une masse molle formée de ganglions lymphatiques hypertrophiés, réunis par des cordons celluleux. Cette masse est réséquée aussi largement que possible et la paroi refermée sur un drainage filiforme.

Guérison par première intention sans manifestations fébriles.

Sans doute n'avons-nous enlevé qu'une partie des ganglions hypertrophiés.

Mêmes lésions le 31-8 chez un autre malade.

Nous songeons maintenant à rapprocher toutes ces manifestations de « Filarioses » lymphatiques, de certaines hydrocèles séreuses entourées d'une pachyvaginalite suspecte, dont la cicatrisation donne toujours lieu à une suppuration endogène abondante. L'examen du pus, pratiqué dans les trois derniers cas observés, a décelé des microcoques d'allure streptococcique.

En voici un exemple :

OBSERVATION n° 7. — B. E..., 37 ans, entre à l'hôpital pour tumeur douloureuse du scrotum prédominant à droite.

Début il y a plus de 20 ans par poussées intermittentes ayant abouti

progressivement à une tumeur grosse comme un petit melon. Le malade peu évolué ne peut préciser nettement le mode d'évolution de son affection.

Intervention le 8-12. Hydrocèle droite contenant environ 1 l. de liquide séreux dans laquelle on trouve un filaire adulte dont l'espèce n'a pas été déterminée. La vaginale, épaisse, adhérente en certains points au testicule, est réséquée et retournée. Suture du scrotum avec drainage.

Les jours suivants, état subfébrile. La sérosité s'écoulant du drain se transforme petit à petit en pus franc. La plaie doit être largement ouverte. La celluleuse scrotale est œdématiée. L'état général reste bon.

Le 20-12. Examen de pus : nombreux germes d'allure streptococcique et staphylococcique. La température axillaire vespérale atteint 38°6. Soluseptazine 5 cm³ I. V.

A partir du 21-12, la réaction thermique disparaît. Mais la suppuration reste abondante. Jusqu'au 31-12 le malade recevra 1 g. de Septazine par jour sans effet sensible sur la suppuration.

Une petite incision du scrotum le 31-12 permet l'évacuation d'une grande quantité de pus.

Dès lors, la plaie propre se cicatrise normalement.

Il ne reste plus le 1er février qu'une mince tranche en voie d'épidermisation.

On peut penser en présence de ce dernier cas :

1° Que la septazine agit moins bien contre la suppuration constituée que contre l'infection pré-suppurative. D'où l'avantage de son emploi précoce dès l'apparition des signes généraux.

2° Que la filaire a peut-être une part de responsabilité dans l'infection latente du scrotum qui a été déclanchée par le traumatisme opératoire.

L'helminthe semblerait être ici le vecteur des streptocoques et ceci rejoindrait l'hypothèse récemment rappelée par MM. Montestruc et Ch. Bertrand au sujet d'une observation caractéristique.

Avant de déposer des essais de conclusions, nous devons attirer l'attention sur un point.

Ne disposant pas au début de stocks importants de septazine et désirant essayer ce produit dans le plus grand nombre de cas possible, nous avons utilisé des doses relativement faibles. D'où les rechutes qui sont parfois survenues et que certainement nous aurions pu prévenir par l'injection intraveineuse de 10 ou 20 cm³ de soluseptazine pendant 2 ou 3 jours consécutifs, ou l'ingestion de 4 à 8 comprimés de septazine chaque jour.

Nous avons reçu récemment des échantillons de dermo-septazine que nous nous proposons d'essayer en application sur les scrotums lymphangitiques, en dehors de toute autre médication. Peut-être peut-on obtenir ainsi l'action directe et locale de l'antiseptique sur les germes qui peuplent les canalicules lymphatiques.

Conclusions

Il existe au Cameroun des syndromes lymphangitiques aigus à rechutes aboutissant à des états éléphantiasiques, paraissant relever d'une étiologie semblable à celle de la lymphangite endémique des Antilles et, comme elle, guérissables par la septazine.

Ces résultats thérapeutiques nous semblent être une nouvelle preuve de l'origine streptococcique de ces accidents classiquement rapportés à la seule filariose lymphatique.

Toutefois nous ne prétendons nullement opposer ces réflexions cliniques aux théories pathogéniques couramment acceptées sur ces questions.

Nous avons également traité par la septazine avec succès rapides d'autres streptococcies communes à l'Afrique et aux pays tempérés et en particulier plusieurs cas d'infection post-partum ou post-abortum. Nous essayons actuellement cette médication dans les ulcères chroniques de jambe.

Travail du Centre Médico-Chirurgical d'Instruction d'Ayos, Cameroun.

Bibliographie récente

Montestruc et Ch. Bertrand. — A propos d'un cas de lymphangite tropicale. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1935.

— Note sur l'étiologie et le traitement de la lymphangite tropicale. *Ibid.*, octobre 1937.

L. Boyé. — La chimiothérapie antistreptococcique. *Rev. Méd. et Hygiène trop.*, mars 1937.

Joyeux et Sicé. — *Précis de Médecine Coloniale*, 2e édition, Masson, 1937, pp. 288 et suivantes.

J. Lapeyre. — Contribution à l'étude de l'éléphantiasis tropical. *Journal de Chirurgie*, mai 1937.

Botreau-Roussel. — *Elephantiasis arabum*. Lymphangite éléphantiasique à rechutes. *Ibid.*, juin 1937.

Le Floch. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1936.

Advier. — Note sur la lymphangite endémique et son traitement à la Guadeloupe. *Ibid.*, mai 1937.

Berny et Gippet. — Essais de traitement de la lymphangite endémique par le benzylaminobenzènesulfamide. *Ibid.*, octobre 1937.

Société des Sciences Médicales de Madagascar

SÉANCE DU 22 MARS 1938

Présidence de M. Fontoynont, Président

M. le Médecin-Général Blanchard assiste à la séance.

DÉCÈS DE M. LE PROFESSEUR F. MESNIL

M. Girard. — J'ai le très vif regret de porter à la connaissance de la Société le décès de M. le Professeur Félix Mesnil, de l'Institut Pasteur, survenu dans la nuit du 15 au 16 février. Tous les médecins coloniaux savent l'intérêt que portait M. Mesnil à la Société de Pathologie Exotique dont il était resté le plus ardent animateur après avoir été l'un de ses fondateurs, il y a maintenant 30 ans. C'est à lui que nous devons la création de ses filiales dont fait partie notre Société.

En exprimant à M. le docteur Pasteur Vallery-Radot, chargé de la Direction des Instituts Pasteur d'Outre-Mer, la profonde émotion et les condoléances du personnel de l'Institut Pasteur de Tananarive, j'ai estimé de mon devoir d'associer à cette manifestation du souvenir les Membres de la Société des Sciences Médicales de Madagascar dont plusieurs furent l'élève et l'ami du Maître disparu (assentiment unanime).

M. le Médecin-Général Blanchard. — J'apporte à la mémoire de mon très regretté Maître, le Professeur Mesnil, l'hommage de la reconnaissance que lui doivent les Médecins Coloniaux de ma génération.

C'est en effet lui qui, vers 1905, organisa dans son laboratoire de l'Institut Pasteur de Paris les premiers stages de Microbiologie tropicale qui ont tant contribué à diffuser la protistologie dans toutes nos colonies.

Je garde de ce stage le plus émouvant souvenir. Modeste témoin des passionnantes recherches que M. MESNIL faisait avec M. LAVERAN, présent à ses spéculations scientifiques avec M. MARCHOUX, j'eus l'honneur de collaborer avec lui dans ses recherches sur la thérapeutique des trypanosomiases, en particulier sur le rapport entre la dose toxique et la dose curative dont je devais peu après, à Brazzaville, faire un heureux essai sur moi-même.

Au cours de deux séjours à l'Institut Pasteur de l'Afrique Equatoriale et pendant mes congés, dans son Laboratoire tout comme dans sa Maison, j'ai bénéficié de ses conseils et de son amitié.

Je me joins à ceux qui penseront encore à lui.

TUMEURS URATIQUES (URATOMES) CHEZ UN MALGACHE

Par M. BESSE et M. BOUILLAT

Il s'agit d'un homme de 50 ans, métis de Hova et de Sihanaka, exerçant la profession de cultivateur. Il n'a jamais été riche ; il a absorbé toute sa vie la nourriture malgache habituelle : riz, brèdes, manioc, patates, avec viande une fois par semaine. Encore a-t-il supprimé la viande, il y a trois ou quatre ans, quand sa maladie s'est aggravée au point de l'empêcher de travailler. Il n'a bu d'alcool que tous les quatre ou cinq mois, et il ne ment probablement pas.

La maladie a débuté, dit-il, il y a cinq ans par des douleurs vagues dans diverses articulations, sans gonflement, sans fièvre, sans indisponibilité.

Il y a deux ans, apparition d'un gonflement marqué au pied droit, dans la région de l'articulation métatarso-phalangienne. Ce gonflement, un peu chaud, à peine douloureux, siège surtout de fourmillements, se fait par poussées et se termine finalement par des ouvertures fistuleuses successives.

Même aventure en ce qui concerne le pied gauche qui a été pris plus récemment.

De ces cratères fistulisés, sourdent des concrétions blanchâtres, en forme de grains de riz, que l'examen microscopique révèle formées d'urates (aiguilles). L'adjonction d'acide acétique montre la formation de cristaux caractéristiques d'acide urique.

Même constatation pour de petits tophi aux oreilles.

Le malade n'a cessé son travail qu'il y a trois ou quatre ans. Il n'a jamais vraiment souffert. Aucune crise aiguë ; ses pieds, dit-il, ne l'ont jamais empêché de dormir. Il n'a jamais eu de crises de coliques néphrétiques. Cliniquement pas de néphrite.

Son état général est bon ; toutefois il est maigre. Ses antécédents héréditaires et personnels ne présentent rien de particulier. Rien au cœur, rien au foie. Un peu de diarrhée de temps en temps.

A première vue, les deux pieds présentent l'aspect de « pied de Madura » (fig. 1).



Photo du docteur RAHARIJAONA.

Fig. 1.

Recherches de laboratoire :

Vernes péréthynol	6
Vernes résorcine	8
Hecht.	négatif
Meinicke.	positif

Sang : absence d'hématozoaire.

Examen des grains blancs prélevés sur les pavillons des oreilles : *présence de cristaux d'urates caractéristiques à l'examen microscopique.*

Pus des tumeurs à cratères multiples des pieds : *présence des cristaux habituels des uratomes.* Germes banaux associés en raison de l'ouverture des tumeurs (Institut Pasteur, Dr GIRARD).

Analyse chimique du sang :

Acide urique (PEILLOD) .	0,085 o/oo	de sérum
Cholestérol (GRIGAUT) .	0,76	»
Urée	0,42	»

Conclusions : hyperuricémie, hypocholestérolémie. Très légère hyperazotémie.

Urines. Analyse chimique :

Urée	16 g. 50 o/oo
Acide urique. . . .	1 g. 40 »
Phosphates (en PO) .	0 g. 85 »
Chlorures (NaCl) . .	5 g. »
Albumine	0 g. 15 »
Glucose	0
Pigments biliaires . .	Présence
Sels biliaires . . .	0

Conclusions : hypophosphaturie, hypochlorurie, légère hyperazoturie. Forte augmentation de l'acide urique urinaire. Légère albuminurie, présence de pigments biliaires.

De ces constatations, il résulte que nous sommes bien en présence d' « uratomes », nom donné par MM. L. Nattan-Larrier et G. Girard à certaines tumeurs présentées par les Malgaches et confondues jadis avec les nodosités juxta-articulaires.

De plus nos recherches viennent de confirmer les travaux de MM. Fontoynont, Girard et Woltz qui ont constaté, chez les Malgaches porteurs d'uratomes, une hyperuricémie très marquée (jusqu'à 0 g. 12 d'acide urique par litre de sérum) et une hypocholestérolémie assez nette chez un malade examiné (1 g. 10).

Il est bon de remarquer que, si notre malade présente une hyperuricémie moins élevée (0 g. 08) que celle signalée par les auteurs déjà cités, il présente par contre une hypocholestérolémie très accusée de 0 g. 76 alors que, chez les Malgaches en bonne santé, le taux de cholestérol sanguin se maintient autour de 1 g. 10.

Sans pouvoir donner une explication de ce dérèglement du métabolisme des purines et de l'abaissement considérable du taux du cholestérol sanguin, nous avons cru utile de signaler ces faits qui sont en contradiction avec ce que l'on constate chez les Européens normaux, même soumis à un régime hypocholestérique, chez lesquels le taux du cholestérol ne tombe pas au-dessous de 1 g. 20.

Peut-être ne serait-il pas impossible d'envisager chez nos malades présentant des uratomes un fonctionnement déficient de certains foyers endogènes producteurs de cholestérol tels que le foie, les surrénales ou autres glandes endocrines.

La radiographie des deux pieds pratiquée par le docteur Raharijaona a permis de constater les lésions suivantes, inhabituelles dans les tophi goutteux classiques :

A droite : ostéite destructive de l'extrémité distale du 1er méta-

tarsien et de presque la totalité de la phalange; des zones lacunaires envahissent et détruisent les os.

A gauche : stade plus avancé : disparition du tissu osseux, laissant par places quelques vestiges, surtout visibles du côté de la phalange. On dirait qu'avant la résorption l'os a été comme soufflé et écartelé.

Hôpital principal de l'A. M. I. Tananarive.

VACCINE ET PIROPLASMOSES

Par G. GIRARD, J. ROBIC, G. BUCK

La vaccine est-elle susceptible de provoquer des accès mortels de piroplasmose chez des bovins en état d'infection latente ou de prémunition ? Les faits que nous relatons dans cette note le laissent au moins présumer.

Depuis 1927, nous avons presque régulièrement perdu en saison chaude et pluvieuse (de novembre à février) quelques génisses vaccinifères, le plus souvent dans les trois jours qui suivaient la récolte du vaccin.

Il passe de 100 à 200 génisses par an au parc vaccinogène de l'Institut Pasteur de Tananarive. Les animaux sont tous de race croisée (rana ou métisses) âgées de 18 mois à 3 ans (1). Ils nous sont amenés par un recruteur et sont laissés quelques jours en observation; puis, la récolte terminée, ils sont rendus à leurs propriétaires après une seconde période d'observation de 5 jours, ceci afin de sauvegarder les intérêts de ceux qui veulent bien nous louer leurs bêtes que nous leur payons intégralement en cas d'incident.

A l'exception de deux génisses qui succombèrent de charbon bactéridien en 1906, aucune mortalité n'avait été constatée pendant le séjour des animaux à l'Institut Pasteur jusqu'en 1924. Les rapports, tous complets, du service de la Vaccine depuis sa fondation (1899) sont catégoriques à cet égard et nous pouvons y ajouter le témoignage d'un vieux serviteur, collaborateur de la première heure de M. Thiroux, lequel est toujours à son poste.

(1) Le terme de « rana » s'applique à des métisses provenant du croisement de vaches zébus avec des taureaux européens importés bien avant la conquête et sur l'origine desquels on est assez peu fixé. On réserve la dénomination de « métisse » aux produits des vaches zébus ou des rana avec des géniteurs de récente importation, généralement normands. Que ce soient des « rana » ou des « métisses » les deux variétés sont dépourvues de bosse.

C'est en 1922 que l'un de nous prend la direction de l'Etablissement et, en 1924, 2 génisses meurent à quelques jours d'intervalle. M. Carougeau, alors chef du Service Vétérinaire, attribue ces pertes à une crise aiguë de piroplasmose.

En 1925 et 26, pas d'incident. Puis la mortalité reprend avec une régularité impressionnante.

1927 . . .	5 sur 130	1933 . . .	5 sur 192
1928 . . .	0 sur 122	1934 . . .	5 sur 129
1929 . . .	4 sur 183	1935 . . .	4 sur 147
1930 . . .	5 sur 193	1936 . . .	0 sur 99
1931 . . .	2 sur 212	1937 . . .	1 sur 120
1932 . . .	6 sur 206		

L'autopsie des bêtes fut toujours pratiquée et permit d'éliminer toute infection microbienne aiguë, en particulier le charbon bactéridien dont il faut toujours se méfier à Madagascar. Les symptômes et les constatations d'autopsie ne furent pas d'une telle netteté que le diagnostic de piroplasmose s'imposât systématiquement ; l'hémoglobinurie cependant fut constatée à plusieurs reprises et en 1932, puis en 1934, la présence dans le sang de *Piroplasmum bigeminum* une fois, d'*Anaplasma marginale* deux fois, confirma au moins pour 3 animaux le diagnostic déjà présumé.

Dans le but de remédier à ces accidents, nous avions dès 1929 diminué la surface du territoire inoculé et le poids de lymphe recueilli par animal était tombé de 180-200 g. à 125-130 g. La situation restait malgré tout la même.

En 1930, nous substituions à nos souches vaccinales, au début de la saison chaude, du vaccin sec de l'Institut de la rue Ballu afin d'éliminer tout facteur éventuel d'infection inhérent à nos semences locales; nous n'en perdions pas moins 5 génisses coup sur coup.

Aussi nous sommes-nous décidés à réduire à nouveau la surface d'inoculation depuis deux ans et à restreindre le nombre des entrées au parc pendant la saison défavorable. La virulence du vaccin est cependant telle que nous récoltons encore de 140 à 145 g. de lymphe par génisse et que nous pouvons faire une forte provision de vaccin pendant la bonne saison, vaccin qui garde son efficacité plusieurs mois grâce à son maintien au frigorifique.

Nous n'avons enregistré aucun décès en 1936, un seul en 1937.

Devant ces faits qui furent inconnus pendant 25 ans et se manifestèrent ensuite avec constance, nous pourrions nous demander si les piroplasmoses sont nouvelles à Madagascar. Or, il n'en est rien et Carougeau reconnaissait dès 1906 le *Piroplasma bigeminum* chez les bovins, l'*Anaplasma marginale* en 1913. Les boophiles ont toujours abondé et les animaux d'importation, plus sensibles que

les autochtones, ont de tout temps payé leur tribut aux piroplasmoses.

Il nous faut bien au contraire admettre que les bovins sont infectés dès la première saison chaude, où pullulent les tiques, et sont prémunis au cours de leur première année au prix d'accès frustes ou légers le plus souvent.

Nos génisses arrivent au parc vaccinogène âgées de 18 mois à 3 ans, donc en état d'infection chronique, et c'est à une diminution de leur résistance, sous l'effet de la vaccine, que nous attribuons les rechutes mortelles que nous rapportons.

Une observation remontant à 1931 et qui fit l'objet d'une note dans ces bulletins (1) confirme entièrement cette interprétation : à la suite d'un surmenage et d'une alimentation déficiente, *8 zébus adultes* firent une crise aiguë d'anaplasmose qui entraîna la mort de deux d'entr'eux.

Les zébus, quoique plus résistants que les métis, ne sont donc pas à l'abri de ces accidents, et en 1934 nous avons nous-mêmes enregistré la perte de 3 veaux sur 48, à une époque où nous avions utilisé à la fois les génisses métisses et les veaux zébus comme vaccinifères.

Puisque l'hypothèse d'une apparition récente des piroplasmoses sur le cheptel malgache ne doit pas être retenue, nous ne trouvons d'explication satisfaisante aux incidents rapportés que dans un affaiblissement de la résistance des animaux sous l'influence du vaccin dont la virulence s'est accrue, comme dans la plupart des instituts vaccinogènes, avec le perfectionnement de la technique, dont la conservation des semences au frigidaire représente à Madagascar l'élément essentiel.

Une constatation ne manque pas de frapper à la lecture des anciens rapports : une colonne était réservée, dans les statistiques du service de la vaccine, aux « animaux réfractaires » et cette colonne ne devint vraiment vierge qu'en 1922, et cela définitivement. Mais nous dûmes, après l'avoir supprimée, la remplacer par une colonne réservée à la « mortalité », jusque-là non prévue.

Le chiffre des animaux réfractaires, atteignant 10 o/o de l'effectif entre 1903 et 1907 tombait peu à peu à 2 ou 1 tandis que le poids moyen de lymphe récoltée par animal passait de 30 à 100 g. Il s'est depuis considérablement accru et avant les réductions apportées à la surface du territoire inoculé, il était de 200 g. environ. Il reste encore, nous l'avons vu, voisin de 140 g.

Nous ne pensons pas qu'on doive envisager une autre hypothèse.

(1) Mottet et Buck, Sur quelques cas d'anaplasmose chez des zébus. Ce *Bull.*, XXIV, 1931, p. 969.

Quant à la conduite à suivre pour éviter de nouvelles pertes en série, celle que nous adoptons depuis deux ans paraît la seule logique : ne vacciner en saison chaude que le nombre d'animaux indispensable, et au besoin constituer en temps utile un stock suffisant de vaccin à basse température. A noter que les tournées de vaccine sont très limitées pendant la saison pluvieuse. Il a suffi que la Direction des Services Sanitaires attirât l'attention des médecins des circonscriptions pour que leurs prévisions à cette époque, fussent notablement réduites aux possibilités d'emploi du vaccin. La santé publique ne subira aucun préjudice d'une meilleure répartition des envois de vaccin dont la majorité restait oublié dans quelque coin des postes médicaux pendant la saison des pluies.

Institut Pasteur de Tananarive.

LES POSSIBILITES DE TRAITEMENT DES CANCERS AU MILIEU INDIGÈNE

Par J. FUS

L'efficacité des modes de traitement du cancer repose avant tout sur la précocité du diagnostic. C'est une vérité évidente. Pourtant dans la Métropole même, il est banal d'observer des cancers négligés, arrivés à l'extrême limite de l'opérabilité, sinon tout à fait inopérables.

Il y a à cela plusieurs raisons. Le diagnostic précoce est parfois difficile. Nombre de médecins peu convaincus eux-mêmes des bénéfices d'une intervention manquent d'autorité pour l'imposer à leurs malades. Enfin et surtout, en dépit de vœux tant de fois exprimés à la tribune des sociétés savantes, l'éducation du public n'est pas faite.

Forgue écrivait en 1921 : « La mortalité cancéreuse est un des problèmes les plus pressants ». Ce problème n'est pas encore résolu... ni malheureusement près de l'être.

Il n'y a pas lieu de s'étonner d'une situation pire à Madagascar où toutes les difficultés de la Métropole sont multipliées par le coefficient colonial.

Ce qui est vraiment dramatique, c'est qu'ici même à l'Hôpital Principal de l'A. M. I., chez des malades confiants qui acceptent et souvent sollicitent l'intervention, *on n'observe pratiquement que des cancers inopérables.*

Les chiffres que je vais vous citer vous diront et avec quelle

éloquence la nécessité et l'urgence de notre action concertée. J'ai choisi pour ma démonstration les cancers du col utérin. Je ne sais si ce sont les plus fréquents. Ce sont en tout cas les plus fréquemment observés. Les cancers viscéraux, lorsqu'ils évoluent sans complication impressionnante, ne sont que très exceptionnellement adressés à la consultation. Je n'ai vu en 16 mois qu'un cancer gastrique d'ailleurs inopérable.

Le cancer du col par son retentissement sur la vie génitale, par les douleurs, les hémorrhagies et les pertes fétides qu'il détermine, retient l'attention des malades même peu soigneuses.

J'ai réuni, de novembre 1936 à février 1938, 13 cas de cancer du col utérin. J'ai retrouvé 17 autres cas dans les observations de mon prédécesseur le docteur Davioud.

Sur les 13 malades que j'ai observées :

11 étaient inopérables : envahissement du paramètre, des cloisons recto et vésico-vaginales, etc... Le plus souvent : vessie, vagin et rectum ne formaient qu'un cloaque.

2 présentaient des lésions correspondant au degré n° 2 de la classification de Genève.

Une femme refusa l'intervention et quitta l'hôpital.

L'autre subit une hystérectomie à la Wertheim. Elle fut perdue de vue après guérison opératoire.

La statistique du docteur Davioud est superposable à la mienne :

13 malades sur 17 furent jugées inopérables d'emblée.

Une malade subit une hystérectomie à la Wertheim, quitta l'hôpital après guérison opératoire et ne fut plus revue.

Une malade dont l'opérabilité était douteuse mourut quelques heures après une laparotomie exploratrice.

Une malade fut hystérectomisée et mourut au troisième jour.

Un malade présenta, 3 mois après une opération de Wertheim, une récidive massive au niveau de la cloison vésico-vaginale avec fistule.

La lecture des observations et des protocoles opératoires montre que les trois derniers cas étaient manifestement au-dessus des ressources de la technique et doivent être classés parmi les cas inopérables.

En résumé, 3 cancers sur 30 ont été justiciables du traitement opératoire.

Pour que ces chiffres prennent toute leur signification, il faut considérer les conditions particulières fixant ici les limites de l'opérabilité. Nous ne disposons ni de radium ni de radiothérapie. Le seul traitement qui puisse être envisagé est le traitement chirurgical. Quand il s'agit des malades vouées à une mort certaine et

affreuse, l'opérabilité ne saurait avoir d'autres limites que celles des possibilités techniques.

Or, en donnant aux termes d'opérabilité un sens si large qu'aucun chirurgien métropolitain ne l'admettrait, nous voyons 10 o/o de cas opérables ; cela dans la meilleure clientèle chirurgicale de Madagascar.

Améliorer si peu que ce soit cette proportion lamentable est une tâche dont je n'ignore pas les difficultés. Mais peut-on ne rien tenter ? Et que ferait le médecin si, en matière de cancer, il ne suivait pas la belle devise du Taciturne : « Il n'est pas nécessaire d'espérer pour entreprendre... »

Le dépistage précoce des cancéreux conditionne l'efficacité et souvent même la possibilité du traitement. C'est une question de médecine sociale. Il pourrait paraître prématuré de l'aborder ici, alors que nos collègues de la Métropole ne l'ont pas résolue avec des moyens d'action plus puissants que les nôtres. J'ai cru, au contraire, opportun de poser le problème au moment où M. le Directeur des Services Sanitaires accorde son attention particulière à la formation technique des infirmières visiteuses.

Dans un discours que j'avais récemment l'honneur d'écouter, M. le Médecin Général Blanchard disait l'importance qu'étaient appelées à prendre en milieu indigène ces collaboratrices du médecin. Sur le point particulier qui nous occupe, leur rôle pourrait être considérable si des instructions spéciales leur étaient données. C'est le vœu que je forme et auquel je vous demande de vous associer.

Hôpital principal de l'A. M. I. Tananarive.

A PROPOS DE L'INTOXICATION DES MALGACHES PAR LE « RONGONY » (CHANVRE)

Par M. FONTOYNONT

J'ai voulu attirer votre attention sur l'extension que prend en ce moment, chez les Malgaches, l'usage du chanvre, si cher à Baudelaire.

De tout temps les Malgaches ont fumé le chanvre indien qu'ils appellent « Rongony ». On sait que les deux variétés de *Cannabis*, le *sativa* et l'*indica*, contiennent des substances toxiques, le second beaucoup plus que le premier qui est l'espèce cultivée en Europe tandis que l'*indica* est celle cultivée dans les pays tropicaux où

elle pousse même, dans certains pays comme les Indes, à l'état sauvage.

Depuis peu, la consommation de cette plante toxique a considérablement augmenté, surtout dans les campagnes où la surveillance est moins facile que dans les villes. Le Malgache fume non seulement les sommités florifères ou fructifères femelles que l'on emploie dans la thérapeutique, mais les autres parties telles que les feuilles; souvent ils se servent du tuyau creux que forme la tige et qu'ils remplissent de chanvre. Je connais des exploitations agricoles où la plupart des Indigènes employés s'adonnent à cette intoxication. Il est bien probable qu'il en est de même sur les « toby » de beaucoup d'exploitations minières.

L'augmentation de la consommation semble être en relations étroites avec la nouvelle législation sur le tabac. C'est ce que m'ont confirmé bien des Indigènes et aussi des médecins Malgaches. Les Indigènes ne pouvant plus se procurer aussi facilement le tabac auquel ils étaient habitués et qui leur revient trop cher, le remplacent par le chanvre. Dans les campagnes le moindre pied de chanvre est mis à l'abri et il est fréquent de voir des champs cultivés dans lesquels, au moment du labour, ces pieds de chanvre sont précieusement respectés.

Le docteur Piéri, médecin directeur de l'asile d'aliénés, a bien voulu me fournir les chiffres suivants concernant les entrées à l'asile pour intoxication par le chanvre. Actuellement le nombre des intoxiqués par le chanvre est de onze.

Les entrées pour cette intoxication se chiffrent comme suit depuis dix ans :

1928. . . .	3	1933. . . .	2
1929. . . .	3	1934. . . .	7
1930. . . .	4	1935. . . .	5
1931. . . .	4	1936. . . .	5
1932. . . .	4	1937. . . .	6

Pour 1937, les six cas se répartissent dans les quatre mois suivants :

Septembre.	1
Octobre	2
Novembre.	2
Décembre	1

Parmi les gens entrant à l'asile il y a souvent des récidivistes de l'intoxication. C'est ainsi qu'un instituteur a dû être interné déjà trois fois.

Les chiffres ne sont pas considérables, mais en progression ; je suis persuadé que, si l'on ne prend pas les mesures nécessaires, ils augmenteront d'ici peu. C'est qu'en effet souvent, et en tout cas dès le début, les faits délictueux de l'intoxiqué ne sont pas justiciables de poursuites ou d'internement.

Chez les Malgaches, d'une nature si douce et si calme, l'intoxication, outre les hallucinations oniriques qui sont celles recherchées, amène très souvent un état d'excitation agressive. L'intoxiqué jusque-là très calme devient méchant, coléreux. L'excitation ne va que très rarement jusqu'à la folie homicide, mais elle entraîne à des batailles en public, à des rixes, etc... Dans les familles, la femme et les enfants souffrent beaucoup du caractère du chef de la famille devenu méchant, batailleur, et parfois tortionnaire.

Dans la ville, ce sont surtout les tireurs de pousse qui sont en cause.

Je vous propose d'attirer à ce sujet l'attention du Gouvernement de la Colonie et d'émettre le vœu que ces intoxications soient très surveillées, surtout dans les campagnes ; qu'une enquête soit faite dans les différents districts, que la culture du chanvre soit assimilée à celle du tabac de façon à prendre pour elle des mesures analogues, c'est-à-dire qu'il soit interdit de cultiver du chanvre sans autorisation ; que tous les pieds de chanvre trouvés existants et non autorisés soient détruits sous peine de mesures coercitives au cas où les prescriptions de la destruction ne seraient pas observées ; enfin que l'intoxication amène pour le délinquant, non pas une atténuation, mais une aggravation de la faute commise.

Ce vœu, mis aux voix, est adopté à l'unanimité et sera transmis au Gouverneur Général par le Directeur des Services Sanitaires.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 8 JUIN 1938

PRÉSIDENCE DE M. E. ROUBAUD, PRÉSIDENT.

MM. les Professeurs J. BACIGALUPO, de Buenos-Ayres, et G. PITTALUGA, de Madrid, assistent à la séance.

NÉCROLOGIE

L. BOYÉ (1873-1938)

LE PRÉSIDENT. — Notre collègue le Médecin Général Inspecteur du cadre de réserve L. BOYÉ, Grand Officier de la Légion d'Honneur, s'est éteint dans le courant du mois de mai dernier, après une longue maladie dont il supportait stoïquement depuis plusieurs années l'implacable évolution. Homme de devoir et d'action, en même temps qu'homme de science, il laisse l'exemple d'une carrière coloniale, militaire et médicale, jusqu'au bout magnifiquement remplie. Sorti de l'Ecole de Bordeaux en novembre 1894 L. BOYÉ prit part, dès le début, aux colonnes héroïques de la conquête du

Soudan contre SAMORY. Successivement les étapes diverses de sa carrière le conduisirent ensuite de l'Afrique Occidentale en Indochine, puis en Afrique Equatoriale où, à deux reprises différentes, après la guerre, il vint diriger le Service de Santé. C'est là qu'il eut l'idée originale et heureuse d'appliquer le sérum antivenimeux de CALMETTE, en raison de ses propriétés antihémolytiques, au traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, si redoutée en A. E. F. Par ailleurs, l'importance des ravages de la Maladie du Sommeil dans cette colonie ne lui avait pas échappé et il s'efforça de suivre et de contrôler attentivement les résultats des méthodes de prophylaxie chimique mises en œuvre ; aussi fut-il désigné, en 1931, pour faire partie de la Commission chargée, au sein de notre Société, de mettre sur pied des instructions prophylactiques nouvelles contre cette affection.

Passé au cadre de réserve en 1935, il n'avait pas cessé d'apporter toute son attention aux grands problèmes médicaux intéressant l'Afrique Equatoriale Française. Depuis de longues années il représentait effectivement cette colonie à l'Office International d'Hygiène publique et ses rapports ou communications sur des questions diverses y étaient particulièrement appréciés.

Très versé dans certaines des sciences annexes de la médecine, notamment en Botanique coloniale, il a écrit, dans le Traité de GRALL et CLARAC, une étude richement documentée sur les poisons d'épreuve et les poisons végétaux divers utilisés par les indigènes, notamment pour l'empoisonnement de leurs flèches.

Membre titulaire de notre Société depuis 1924, il fut longtemps assidu à nos séances où ses avis comptèrent parmi les plus autorisés. Il devint membre de notre Conseil en 1934.

La Société déplore la disparition de cette éminente personnalité de la Médecine coloniale dont les qualités de jugement et d'autorité s'alliaient foncièrement à celles du cœur et de la sensibilité. Elle s'associe aux regrets profonds déjà exprimés, lors des obsèques, par les collègues et amis du Médecin Général Inspecteur BOYÉ et s'incline respectueusement devant le deuil cruel qui frappe aujourd'hui Mme BOYÉ et tous les siens.

J. BAUCHE

Ancien Vétérinaire Inspecteur des Epizooties en Indochine, notre collègue J. BAUCHE qui faisait partie de la Société depuis 1911 et s'était depuis peu retiré à Nice, s'est éteint ces jours derniers.

On lui doit une contribution importante au parasitisme indochinois. Avec notre collègue Noël Bernard il a étudié les filarioses animales diverses de l'Annam et notamment démontré le rôle de la stégomyie, *Aedes aegypti*, dans l'évolution et la propagation de la filaire sous-cutanée du chien *Dirofilaria repens*. Avec le même collaborateur il étudia le Surra d'Indochine à Hué et avec Motais la dysenterie amibienne du chien. Enfin, avec Railliet et Henry, il a fait connaître, dans des études diverses, différents types d'helminthes inédits ou peu connus de l'Eléphant d'Asie et du Porc indochinois.

C'est avec de légitimes regrets que nous voyons disparaître ce collaborateur modeste et consciencieux dont l'état de santé, depuis longtemps, inspirait des inquiétudes. Nous prions Mme Bauche de recevoir l'expression de nos plus vives condoléances.

A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL

M. J. Caminopetros. — A propos de la communication de M. L. Brumpt, je vous citerai quelques faits d'ordre épidémiologique et expérimental qui plaident en faveur de l'autoinoculation, invoquée par cet auteur pour expliquer les phénomènes œsophagiens de son malade, survenus après l'installation des boutons d'Orient à ses doigts.

Je veux parler, premièrement, de l'autoinoculation des boutons d'Orient chez l'homme, à des régions cutanées plus ou moins éloignées du premier bouton, fait d'observation courante dans les foyers de la maladie. Ces boutons apparaissant à la suite d'autoinoculation ne grossissent pas, mais restent au stade de papules ou de nodules. Ils forment des satellites autour d'un gros bouton souvent ulcéré.

Deuxièmement, je citerai l'existence de souches de *Leishmania* de virulence très augmentée. En 1933, j'ai rapporté à la Société de Pathologie Exotique, dans une communication (nouvelles données épidémiologiques et expérimentales sur les leishmanioses en Grèce *Bull.*, 9 mai 1934, t. XXVII, p. 443), le cas d'un bouton d'Orient observé dans une maison en même temps qu'un cas de Kala-Azar. Ce bouton nous avait fourni une souche de *Leishmania* qui, injectée

dans le péritoine du spermophile, avait produit une infection généralisée très intense, fait pour la première fois observé. Le spermophile, ainsi que nous l'avions montré, ne réagit qu'à l'inoculation sous-cutanée de souches, de boutons d'Orient endémique, mais souvent l'infection se propage à d'autres endroits de la peau et en particulier à la peau des pattes et des tarses. La peau devient rouge, luisante, et sur les frottis, faits par grattage de la peau au vaccino-style, on trouve des *Leishmania* en très grand nombre.

Ce fait souligne davantage la possibilité de la propagation à distance de l'infection même chez l'homme.

ÉLECTIONS

Election d'un trésorier-adjoint.

M. Jacques Tréfouël est élu trésorier-adjoint de la Société de Pathologie Exotique.

Election de membres titulaires.

Sont élus membres titulaires : MM. E. Peyre, J. Piéry et G. Zottner.

COMMUNICATIONS

SUR QUELQUES CAS DE FIÈVRE EXANTHÉMATIQUE AVEC « ULCÈRE PRIMAIRE » OBSERVÉS EN INDOCHINE MÉRIDIONALE

Par M. ALAIN et P. DELBOVE

La maladie, dont nous allons rapporter quelques cas, a déjà été observée à plusieurs reprises (1) en Indochine Méridionale : il s'agit d'une fièvre typho-exanthématique avec chancre d'inoculation.

En 4 mois, durant la saison des pluies, de juillet à octobre 1937, il nous a été possible de réunir quatre observations, concernant toutes des sujets Européens. Pour trois d'entre eux, la réaction de WEIL-FÉLIX positive à plusieurs reprises, au cours ou au déclin de la maladie, est venue confirmer le diagnostic clinique.

Nous rapportons *in extenso* la plus typique de ces observations.

OBSERVATION I. — M. P..., planteur dans la région forestière de Thudaumot, constate le 12 octobre 1937, *sept jours après une partie de chasse en forêt*, l'apparition dans la région du triangle de Scarpa, à droite, d'un bouton à allure furonculeuse, s'accompagnant d'une adénopathie inguinale douloureuse.

Le 14 octobre, le malade se sent mal à l'aise, fiévreux, souffre d'une rachialgie assez marquée et surtout d'une céphalée intense, gravative, rebelle à tout traitement ; la température est de 38°3. Les jours suivants, la fièvre monte jusqu'à 39°5 et 40°. C'est à cause de cette aggravation que le malade se fait hospitaliser le 21 octobre 1937.

Nous sommes en présence d'un sujet de constitution robuste, présentant une éruption généralisée dont l'apparition ne remonterait pas à plus de 24 heures ; éruption du type maculo-papuleux, non prurigineuse, très

(1) NOC et GAUTRON. Deux cas de fièvre indéterminée rappelant le pseudo-typhus de Déli, observés à Saïgon. *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, 1915.

E. LAGRANGE. A propos d'un cas de pseudo-typhus en Annam. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1925.

SOUCHARD, MARNEFFE et E. VIELLE. Un cas de fièvre fluviale du Japon observé en Cochinchine. *Archives des Instituts Pasteur d'Indochine*, avril 1932.

R. MONTEL. Cas de pseudo-typhus type Schüffner observés en Cochinchine. Fièvre boutonneuse, fièvre fluviale du Japon. *Bull. Soc. Path. exot.*, mai 1936.

SOUCHARD et TOURNIER. Un nouveau cas de typhus exanthématique, type fièvre fluviale observé en Indochine. *Bull. Soc. Path. exot.*, avril 1937.

confluente, occupant les téguments depuis le cuir chevelu jusqu'à la paume des mains et la plante des pieds où les éléments en sont plus discrets, plus rares, non papuleux, mais suffisamment apparents. Il s'agit de petite taches plus ou moins arrondies, légèrement surélevées, donnant au toucher une impression de velouté; elles sont de coloration rose, s'effaçant incomplètement à la pression, pour réapparaître immédiatement après.

On constate également sur la cuisse droite, dans la région du triangle de Scarpa, à 4 cm. de la base du triangle, la présence *d'une petite escharre noire,* entourée d'une zone violet foncé, le tout formant une tache de 2 cm. de longueur sur un 1 cm. de largeur; cette escharre repose sur une base très légèrement indurée; elle a succédé au petit bouton furonculoïde du début; au-dessus existe un ganglion crural de la grosseur d'un œuf de pigeon, douloureux à la palpation, de consistance ferme, avec périadénite et lymphangite reliant l'escarre à l'adénite; les ganglions inguinaux ont également réagi, mais de façon moindre.

Le tuphos est peu marqué; les yeux sont injectés, le regard particulièrement brillant. Le malade se plaint de céphalée occipitale très intense et de photophobie, d'insomnie ayant débuté avec la fièvre. Il n'accuse ni rachialgie, ni myalgie.

La langue qui peut être tirée facilement hors de la bouche, est sèche, saburrale, non dépouillée; il existe un exanthème buccal. L'abdomen est légèrement météorisé, la constipation opiniâtre. Le foie non douloureux est percutable sur 15 cm., la rate non palpable est percutable sur 8 cm.

L'examen neurologique montre un signe de Kernig nettement positif, sans signes surajoutés.

Les urines sont rares, hautes en couleur et légèrement albumineuses. On note quelques râles de bronchite aux bases pulmonaires.

La température est de 39°, elle se maintiendra entre 39° et 40° pendant 7 jours.

Dès le lendemain le tuphos apparaît, devient profond, le malade ne peut tirer que très difficilement la langue hors de la bouche.

Le 26 octobre, l'éruption qui a évolué par plusieurs poussées commence à pâlir : les phénomènes généraux demeurant très intenses : tuphos très marqué, subictère.

Le 28 octobre, l'éruption a presque disparu, les signes généraux restant graves; une rétention vésicale nécessite un sondage.

De ce jour un mieux manifeste se constate; le malade sort peu à peu de son tuphos, une crise urinaire se produit; le 30 octobre la température atteint la normale. Le 31 octobre l'escharre est tombé laissant place à une petite cicatrice dépigmentée, la réaction ganglionnaire a disparu.

La convalescence a été rendue longue et pénible par l'asthénie considérable du malade qui n'a pu quitter l'hôpital que le 12 décembre 1937.

Examens de laboratoire. — Le 21 octobre 1937, jour de l'entrée à l'hôpital, une hémoculture en bouillon peptoné est pratiquée, elle sera négative. Le même jour deux cobayes sont inoculés par voie péritonéale, chacun avec 2 cm^3 5 de sang du malade; l'un de ces cobayes fait, le 9e jour après l'inoculation, une élévation thermique à 41°, la température se maintenant au-dessus de 40° les jours suivants; l'animal est sacrifié le 12e jour après l'inoculation — 41°. Deux passages consécutifs de cobaye à cobaye ont pu être réalisés, en utilisant le cerveau comme matériel virulent; après le 2e passage le virus a été considéré comme perdu. Nous n'avons pas noté de réaction scrotale.

Au cours de l'hospitalisation 4 réactions de Weil-Félix ont été pratiquées ; toutes positives, mais uniquement avec la souche Protéus OXK, et aux taux suivants :

Le 21 octobre 1937 taux d'agglutination du Protéus OXK 1/100.
Le 28 octobre 1937 taux d'agglutination du Protéus OXK 1/300.
Le 8 novembre 1937 taux d'agglutination du Protéus OXK 1/300.
Le 24 novembre 1937 taux d'agglutination du Protéus OXK 1/150.

Observations II et III. — Mme et M. G..., habitant le Bas Laos, à la suite d'une partie de chasse en forêt ayant eu lieu en octobre 1937, 10 jours avant le début de l'affection qui nous occupe, présentent simultanément une maladie caractérisée par les signes suivants :

Début brutal, avec température de 39°, myalgies, céphalée, insomnie absolue.

Tache noire escharrotique survenue chez l'un au niveau de la pointe de l'omoplate gauche, chez l'autre sur la ligne axillaire droite.

Les malades sont venus nous consulter plus de 3 semaines après l'apparition de ces symptômes ; il n'a pas été possible de faire préciser s'il y avait eu exanthème et enanthème. De toute façon, l'affection semble avoir revêtu chez ces deux malades un caractère essentiellement bénin. Notre examen tardif nous a permis de relever la présence de deux cicatrices achromiques siégeant au niveau précis où les malades nous avaient signalé l'escharre noire. Chez l'un d'entre eux il demeurait encore, au moment de l'examen, des petits ganglions indolores dans l'aisselle droite.

La réaction de Weil-Félix pratiquée à deux reprises différentes pour chacun de ces malades fut positive jusqu'au taux de dilution de 1/500e et uniquement vis-à-vis de la souche Protéus OXK.

Observation IV (résumé). — Mlle P... est entrée à l'hôpital le 8 juillet 1937, venant de Dalat, pour une maladie fébrile à invasion brutale dont le début remonte au 30 juin. On ne note chez elle aucun incident particulier dans les antécédents. La malade présente les symptômes suivants :

— céphalée occipitale intense, rachialgie, myalgies, insomnie rebelle.

— le faciès est vultueux, les conjonctives sont injectées, le regard est brillant ; il n'existe ni exanthème, ni enanthème.

— au niveau du tiers supérieur de la face postérieure de la cuisse droite, existe une petite tache escharrotique dont le début aurait été celui d'un furoncle.

— la température, de 39°3 à l'entrée, s'est maintenue au-dessus de la normale durant 8 jours ; pendant cette période la malade a présenté une éruption maculo-papuleuse siégeant sur le tronc, les membres et au niveau des mains. Le tuphos a été peu accentué.

La défervescence s'est faite en 3 jours ; la petite escharre s'est détachée au 8e jour de l'hospitalisation laissant place à une petite cicatrice achromique.

La malade très asthéniée a eu une convalescence fort longue, de plusieurs mois.

Les différents examens de laboratoire pratiqués ; hémoculture, Weil-Félix, inoculation au cobaye sont demeurés négatifs.

Nos quatre observations sont pratiquement identifiables à celles déjà rapportées ; il s'agit d'une affection typho-exanthématique caractérisée par :

De la fièvre.

Des signes généraux plus ou moins marqués suivant les malades et dont les plus constants nous ont paru être : la céphalée et l'insomnie, l'injection des conjonctives, le regard particulièrement brillant, etc.

Dans tous les cas, présence d'une ulcération primaire rappelant en tous points la lésion initiale décrite dans la fièvre exanthématique marseillaise, sous le nom de « tache noire » de PIERI et BRUGEAS.

Un exanthème du type maculo-papuleux, généralisé et intéressant la paume des mains et la plante des pieds ; procédant par poussées successives et d'intensité variable. L'enanthème accompagne généralement cet exanthème.

L'évolution a été favorable dans tous les cas malgré l'intensité des symptômes généraux parfois observés (observation I) ; chez deux malades (observations I et IV) la convalescence a été longue et pénible comme il est coutume d'observer dans les fièvres exanthématiques. Chez les deux autres, au contraire (observations II et III), vraisemblablement contaminés à la même source, la convalescence a été par contre remarquablement courte et bénigne.

Chez trois de nos malades (observations I, II et III) le syndrome clinique s'est accompagné — et ceci à plusieurs reprises au cours de la maladie ou de la convalescence — d'une réaction de WEIL-FÉLIX positive, mais uniquement avec la souche *Proteus* OXK, négative avec les souches de *Proteus* OX_{19}.

Malheureusement plusieurs tentatives d'inoculation aux cobayes (observations I et IV) sont demeurées infructueuses.

C'est du mois de juillet au mois d'octobre 1937, durant la saison des pluies en Indochine Méridionale, que se sont déclarés nos quatre cas ; cette influence saisonnière avait déjà été notée. Enfin il est intéressant de signaler que la plupart des malades observés dans ce pays étaient des sujets qui, soit par profession (planteurs), soit par accident (chasseurs), avaient séjourné en région forestière peu avant leur maladie. Chez trois de nos malades la maladie s'est installée huit à dix jours après une partie de chasse en forêt.

En conclusion, nos observations, comparables à celles déjà publiées en Indochine Méridionale, sont à rapprocher, tant du point de vue clinique que par l'épidémiologie et la sérologie, de la maladie Tsutsugamushi japonaise.

Hôpital Grall et Institut Pasteur de Saïgon.

NOTE SUR UNE PETITE ÉPIDÉMIE DE TYPHUS TROPICAL SURVENUE DANS UN GROUPE DE PLANTATIONS DU CAMBODGE

Par P. DELBOVE, J. CANET et TRUONG-VAN-HUAN

On connaît, en Extrême-Orient, notamment en Malaisie Anglaise et à Sumatra, une affection du groupe des typhus tropicaux : le « scrub typhus » ou typhus des broussailles, que les auteurs anglais apparentent à la fièvre fluviale du Japon. Dans le scrub typhus on n'observe toutefois ni ulcère primaire ni éruption ; la réaction de Weil-Félix se montre fréquemment positive, mais seulement avec la souche spéciale de *Proteus* anindologène de Kingsbury.

En 1935, Ch. Ragiot et l'un de nous (1) en ont rapporté trois cas, observés à l'Hôpital Indigène de Cholon ; l'un des malades provenait du groupe des plantations de C., au Cambodge. Depuis lors, sur ces mêmes plantations, plusieurs cas analogues ont été observés, sporadiques, sans qu'il y ait tendance à l'épidémie.

En septembre et octobre 1937, plus de 20 sujets ont été frappés presque simultanément, quoique dans des villages différents, souvent éloignés les uns des autres ; c'est l'histoire de cette petite épidémie que nous nous proposons de rapporter.

Etude clinique. — La maladie a été caractérisée avant tout par des signes généraux. Début brutal avec frisson, température atteignant d'emblée 39°, et se maintenant à ce niveau durant 10 à 15 jours en général, avec des variations journalières de 1° environ ; vers le 2e ou le 3e jour sont apparues des myalgies intéressant les muscles des régions cervicale et lombaire, des membres inférieurs ; de la rachialgie, des arthralgies, de l'injection conjonctivale ; fréquemment ont a observé un état saburral des voies digestives avec constipation ou diarrhée, langue sèche et rôtie au centre, rouge sur les bords, mais pouvant être sortie sans difficulté hors des arcades dentaires ; chez certains sujets, légère hypertrophie du foie avec subictère et splénomégalie, vraisemblablement en rapport avec une infection palustre antérieure.

Chez aucun malade, il n'a été noté d'éruption, ou d'ulcération primaire. L'évolution a été le plus souvent favorable malgré des complications pulmonaires assez fréquentes, la température tom-

(1) Ch. Ragiot et P. Delbove. Typhus endémique et Typhus tropical en Cochinchine. *Bull. Soc. Path. exot.*, mars 1935.

bant soit brusquement, soit en lysis ; une asthénie très prononcée a persisté longtemps après. Cinq malades ont présenté une ébauche de rechute sans gravité spéciale.

Dans trois cas, cependant, l'issue a été fatale, la mort survenant entre le 8e et le 21e jour. L'état général s'étant brusquement aggravé le tableau est devenu très rapidement dramatique : malade prostré, en véritable état de tuphos, d'une maigreur extrême, totalement déshydraté, la peau sèche, les lèvres écailleuses, la langue rôtie, l'haleine fétide ; le symptôme le plus frappant étant la fonte musculaire extrême, amenant en moins de 8 jours ces sujets à l'état de véritables squelettes. Aucune intervention médicamenteuse n'a pu enrayer l'évolution fatale.

La réaction de Weil-Félix. — La réaction de WEIL-FÉLIX a été pratiquée dans tous les cas, à partir du 12e au 16e jour, et par la suite régulièrement chaque semaine avec trois souches de *Proteus* OX : deux souches OX_{19} Metz et Syrie, et la souche anindologène OX de Kingsbury.

N'ont été considérées comme positives que les agglutinations macroscopiques nettes, avec un taux de dilution du sérum d'au moins 1/100 ; pour des raisons d'ordre pratique, l'agglutination n'a pas été recherchée au delà du taux de dilution de 1/500.

Dans aucun cas il n'a été noté d'agglutination des souches OX_{19} ; par contre, pour 16 de ces malades, la réaction a été franchement positive avec la souche OXK.

Les taux d'agglutination maxima observés ont été de l'ordre :

de 1/100	3 fois
de 1/150	2 fois
de 1/300	2 fois
de 1/500	9 fois

Les agglutinines sont apparues assez rapidement et à des taux relativement élevés ; c'est ainsi que, dans 11 cas et dès la première épreuve, on notait des taux d'agglutination de 1/150 (3), 1/300 (3) et 1/500 (5). Elles ont persisté durant un temps variable : de trois à quatre semaines seulement, jusqu'à plus de deux mois ; elles n'ont jamais été décelées au delà de trois mois.

Epidémiologie. — Nos malades étaient tous des coolies qui, au moins 10 à 15 jours avant le début de leur maladie, avaient été occupés à des travaux de débroussaillement en limite de forêt ou au sarclage dans les blocs d'hévéa limitrophes de forêt. La majorité d'entre eux ne séjournaient que depuis quelques mois dans les plantations, aucun coolie ne venant directement du Tonkin ; il

s'agit bien d'une affection contractée localement. L'affection n'a jamais été observée chez les femmes et les enfants vivant dans les villages.

La maladie, tant pour la petite épidémie de cette année que pour les cas sporadiques des années précédentes, s'est déclarée en saison pluvieuse, à l'époque des inondations, au moment des hautes eaux du Mékong. Or le groupe des plantations de C; dont nous nous occupons, n'est séparé du Mékong que par une zone de terrains bas, broussailleux, sillonnée de petits affluents. Toute cette région basse est régulièrement inondée chaque année et progressivement recouverte par les eaux, jusqu'au plateau des terres rouges où sont situées les plantations.

Cette situation présente une similitude frappante avec ce qui se passe en Malaisie, à proximité de certains cours d'eau, où périodiquement, lors des inondations, les rongeurs sauvages sont chassés de leur habitat des rives et pullulent dans des régions à végétation basse et dense, dites « Zones à typhus ».

Il est possible qu'il en soit de même dans le cas qui nous occupe. De toute façon le rôle des rongeurs sauvages reste à préciser dans l'histoire de ce typhus Cambodgien, ainsi que celui de l'hôte vecteur qui, jusqu'à présent, malgré des recherches répétées et un interrogatoire poussé des malades n'a pu être trouvé. Plusieurs tentatives d'inoculations aux cobayes de cerveaux de rongeurs sauvages capturés dans cette région sont demeurées infructueuses.

En résumé, nous avons observé en pleine saison des pluies, durant la période des inondations des zones limitrophes du Mékong, chez des coolies de plantations ayant procédé à des travaux de débroussaillement en régions forestières, une maladie fébrile, dont les symptômes généraux sont ceux des fièvres typho-exanthématiques, mais dans laquelle on ne relève ni exanthème ni lésion d'inoculation initiale ; le diagnostic clinique a été confirmé par des épreuves sérologiques répétées, la réaction de Weil-Félix s'est montrée dans la plupart des cas positive, mais uniquement avec la souche OXK. Pour ces raisons, nous nous croyons autorisés à rattacher la maladie étudiée à la variété rurale des typhus tropicaux d'Extrême-Orient, et tout particulièrement à l'affection décrite en Malaisie par les auteurs anglais sous le nom de typhus des broussailles ou scrub-typhus.

Nous signalerons, en outre, qu'en juillet 1937, également en saison pluvieuse, peu avant la petite épidémie dont nous venons de parler, nous avons pu observer dans le même groupe de plantations, chez environ 60 coolies, une affection d'allure épidémique avec symptômes généraux identiques. Cependant 8 malades sont morts avec les symptômes des cas graves décrits plus haut, 7 d'entre eux

ont présenté le tableau classique de l'ictère grave ; dans un cas même existait un véritable syndrome ictéro-hémorragique.

Les examens de laboratoire, en dehors de la recherche des hématozoaires qui a été négative, n'ont pu être faits.

S'agit-il de la même affection avec complications hépatiques survenant sur un terrain manifestement palustre, ou peut-être aussi d'une véritable spirochétose ictéro-hémorragique dont la preuve n'a pu être faite ?

Institut Pasteur de Saïgon et Service Médical de la Société des Plantations des Terres Rouges.

NOTE AU SUJET DES TYPHUS DITS « TROPICAUX » OBSERVÉS EN INDOCHINE MÉRIDIONALE

Caractères particuliers, place nosologique

Par Ch. RAGIOT, P. DELBOVE, M. ALAIN et J. CANET

Nous n'envisagerons dans cette note, ni le typhus épidémique à poux, pratiquement inconnu dans ce pays, ni le typhus endémique bénin d'origine murine, récemment identifié à Saïgon-Cholon ; nous ne nous occuperons que des fièvres typho-exanthématiques qui ont été rattachées à la fièvre Tsutsugamushi japonaise.

Ces maladies, en Indochine Méridionale, ont été observées sous deux formes apparemment distinctes du point de vue clinique ; elles ont cependant les mêmes caractéristiques épidémiologiques, sérologiques et expérimentales.

Dans l'une on observe :

Des signes généraux : fièvre, céphalée, rachialgie, insomnie, injection des conjonctives, etc.

Une ulcération primaire rappelant la « tache noire » de Pieri et Brugeas, avec réaction ganglionnaire de voisinage.

Un exanthème du type maculo-papuleux, généralisé, intéressant la paume des mains et la plante des pieds.

L'évolution est en règle générale favorable.

L'autre présente les mêmes caractères généraux, mais l'ulcération primaire et l'exanthème n'ont jamais été constatés.

Le fait capital, à notre avis, qui sépare ces deux maladies est que la première n'a été jusqu'à présent observée que chez des Européens, la seconde chez des indigènes.

Dans l'un comme dans l'autre cas, il s'agit d'une affection sur-

venant en saison des pluies, dans des régions rurales et surtout forestières, frappant des Européens, chasseurs ou planteurs ayant séjourné plus ou moins longtemps en forêt, ou des coolies indigènes occupés à des travaux de débroussaillement.

La réaction de Weil-Félix, dans les cas où elle se montra positive, le fut exclusivement avec la souche spéciale de protéus anindologène de Kingsbury — souche OXK — ; il en est de même dans le « scrub typhus » de Malaisie.

Les virus, agents pathogènes de ces affections, quelle que soit leur provenance — Européenne ou indigène —, se sont montrés identiques quant à leur comportement sur l'animal d'expérience, en particulier le cobaye.

Cette communauté des caractères épidémiologiques et biologiques inciterait à croire qu'il s'agit d'une seule et même maladie, qui se manifeste de façon différente selon les individus qu'elle atteint : l'Européen présentant des phénomènes cutanés — ulcère primaire, éruption —, qui sont absents chez l'indigène.

Cette différence capitale dans l'évolution morbide nous paraît être une question de réceptivité différente, en un mot de terrain, plutôt qu'une question de qualités spéciales de l'insecte vecteur.

En Malaisie et à Sumatra, on observe également deux affections cliniquement distinctes par l'existence ou l'absence d'ulcère primaire ; dans les deux cas la réaction de Weil-Félix est positive avec la souche OXK ; ces deux maladies ont été rattachées à la fièvre tsutsugamushi.

Tant du point de vue clinique que du point de vue sérologique, les mêmes conclusions seraient à porter en Indochine Méridionale. Par contre nos virus déterminent chez le cobaye une infection expérimentale caractéristique, rappelant celle de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses et des maladies voisines, le typhus de Sao-Paulo spécialement.

L'affection étudiée ne serait-elle qu'une variété intermédiaire entre la maladie japonaise et la maladie américaine ? Des épreuves d'immunités croisées permettraient peut-être de conclure à l'unicité des divers virus.

En résumé, une même affection typho-exanthématique observée en Indochine Méridionale, revêtant des aspects cliniques différents selon la race, nous apparaît comme une seule et même maladie par la communauté de ses caractères épidémiologiques, sérologiques et expérimentaux. Cette affection semble intermédiaire entre le groupe tsutsugamushi, d'une part, et le groupe de la fièvre pourprée, d'autre part.

LA MUQUEUSE RECTALE EST PERMÉABLE AU BACILLE DE STEFANSKY

Par E. MARCHOUX et V. CHORINE

En 1912, l'un de nous, avec SOREL, a constaté que la muqueuse génitale saine du rat mâle se laisse traverser par le bacille de STEFANSKY (1). Reprise dernièrement, cette expérience nous a donné des résultats positifs dans les deux sexes (2). Nous avons démontré de même la perméabilité de la muqueuse oculaire (3). En déposant les bacilles de STEFANSKY dans le nez du rat WAYSON et MASUNAGA, en 1935, ont pu reproduire l'affection (4).

LÉPINE et MARKIANOS ont constaté le passage du bacille de HANSEN à travers la muqueuse intestinale traumatisée par addition de verre pilé à l'émulsion ingérée (5) et, dans une note antérieure, nous avons montré qu'il suffit, pour provoquer l'infection, d'introduire une suspension de bacilles de STEFANSKY dans l'estomac à l'aide d'une sonde en caoutchouc (6). Malgré cette précaution nous n'avons cependant pas réussi à localiser la porte d'entrée. Nous avons bien observé la transformation lépromateuse des ganglions mésentériques voisins de l'estomac, mais l'atteinte précoce des ganglions lymphatiques sous-maxillaires permet de supposer que les voies digestives antérieures, souillées cependant au minimum, sont facilement perméables aux bacilles. Depuis, par une série de nouvelles expériences, nous avons voulu vérifier si les régions terminales de la muqueuse digestive laissent passer également les germes de la lèpre.

A cet effet nous avons introduit une émulsion de bacilles de STEFANSKY par la voie rectale dans la dernière partie de l'intestin d'un certain nombre de rats.

Expérience 1191. — Le 26 février 1936 on sacrifie un rat porteur d'un léprome sous-cutané. Ce léprome est broyé dans l'eau physiologique, et le broyage centrifugé à faible vitesse pour éliminer les grosses particules de tissus. Puis on sépare le liquide surnageant qu'on centrifuge à grande vitesse pendant 20 minutes. Le liquide de la deuxième centrifugation contenant les protéides des tissus solubles dans l'eau est rejeté. Le culot qui contient les bacilles presque totalement débarrassés des particules tissulaires est émulsionné dans l'eau physiologique et nous sert pour notre expérience. Cette émulsion est très riche en bacilles acido-résistants.

7 rats neufs reçoivent de notre émulsion. L'injection rectale se pratique à l'aide d'une pipette Pasteur très bien rodée pour éviter tout trau-

matisme. La pipette est enfoncée dans le rectum à la profondeur de 2 cm. environ. Chaque rat reçoit 0 cm³ 5 de l'émulsion.

Les trois premiers rats meurent respectivement le 7 avril, le 19 août et le 16 décembre 1936, indemnes de toute infection. Le quatrième rat succombe le 3 janvier 1937, plus de 10 mois après l'infection. L'animal paraît sain. A l'ouverture de la peau on trouve tous les ganglions superficiels de taille normale. Les ganglions inguinaux droits et gauches sont cependant assez riches en bacilles acido-résistants. Les ganglions axillaires de deux côtés contiennent aussi des bacilles, mais en quantité moindre. La recherche dans les ganglions sous-maxillaires ou cervicaux superficiels demeure négative. Les organes internes sont normaux, le foie et la rate libres de bacilles. Les ganglions trachéo-bronchiques sont indemnes de toute infection. Les ganglions mésentériques sont petits, mais contiennent des germes acido-résistants.

On sait que la propagation de la lèpre se fait principalement par le système lymphatique et que l'infection, nous l'avons toujours constaté, gagne tout d'abord les ganglions lymphatiques les plus proches de la porte d'entrée.

Cette localisation spécifique des germes nous a permis de découvrir une chaîne ganglionnaire qui normalement reste invisible en raison de la petitesse des éléments qui la composent. L'infection en provoque l'hypertrophie et les met en évidence. Cette chaîne se dispose de chaque côté de l'aorte lombaire et le long des artères iliaques. Les deux ganglions préaortiques sont volumineux. Parfois un des deux déborde la bifurcation de l'aorte lombaire et se trouve de ce fait juste dans l'angle formé par les deux branches des artères iliaques primitives. La chaîne qui accompagne les artères iliaques est formée d'éléments plus petits dont quelques-uns se trouvent au niveau de la bifurcation des artères iliaques primitives en iliaques interne et externe et même suivent cette dernière jusqu'à l'anneau crural.

Tous ces ganglions sont bourrés de bacilles acido-résistants mais les ganglions iliaques en bien moindre quantité que les ganglions aortiques.

De ces constatations on peut déduire que le passage du bacille se produit au niveau de la muqueuse du gros intestin, l'infection envahissant ensuite les ganglions du voisinage.

Un des trois derniers rats est sacrifié le 16 mai 1938 ; il est porteur d'un large ulcère de l'épaule droite et du creux axillaire droit. Le frottis du bord de cet ulcère se montre très riche en bacilles acido-résistants. A l'ouverture de la peau, on constate que l'infection est déjà très avancée. Les ganglions superficiels sont très augmentés de volume, les ganglions inguinaux sont gros comme une amande, les axillaires un peu plus petits, les ganglions sous-maxillaires ou cervicaux superficiels comme un petit pois ; tous sont très riches en bacilles de Stéfansky, surtout les inguinaux. Les organes internes paraissent sains, les frottis du foie sont

négatifs, la rate contient quelques rares bacilles. Les ganglions de l'aorte lombaire sont gros comme un noyau de cerise, le plus bas placé est transformé en un véritable léprome, il est blanc et dur. Tous sont remplis de bacilles acido-résistants. Les ganglions des artères iliaques sont plus petits et beaucoup moins riches en bacilles. Les ganglions mésentériques volumineux contiennent de nombreux germes acido-résistants. L'animal est donc profondément infecté.

Les deux derniers rats sont sacrifiés le 18 mai 1938, plus de 26 mois et demi après l'infection. Ces deux animaux présentent un tableau sensiblement identique à l'autopsie, ressemblant dans ses grandes lignes à ceux de l'animal sacrifié deux jours auparavant. Cependant, chez ces deux animaux, l'infection est moins sévère : les ganglions superficiels, augmentés de volume comme chez le rat précédent, sont remplis de bacilles acido-résistants. Les ganglions inguinaux sont partiellement caséifiés chez un des rats. Les organes internes sont indemnes de toute contamination. Les ganglions de l'aorte lombaire, gros comme des noyaux de cerise, sont riches en germes et chez l'un des animaux partiellement caséifiés. Ceux des artères iliaques, plus petits, sont pauvres en bacilles.

Il résulte de cette observation que la muqueuse des voies digestives est perméable aux bacilles de lèpre dans sa partie terminale, au même titre que dans les étages antérieurs, comme nous l'avons déjà montré précédemment. L'évolution de l'infection par voie rectale est, comme pour toute infection à travers une muqueuse saine, très lente. Il est rare de voir une généralisation importante de la maladie avant 12 à 18 mois après le début de l'infection.

Conclusions

1° La muqueuse du gros intestin est perméable au bacille de Stefansky. Il suffit de déposer des germes sur la muqueuse par injection rectale pour réaliser à coup sûr la contamination.

2° L'infection, très lente, débute par un envahissement des ganglions lymphatiques placés le long de l'aorte lombaire. Les germes se répandent ensuite dans les ganglions inguinaux et mésentériques et l'infection se généralise de la façon habituelle.

Bibliographie

(1) Marchoux E. et Sorel P. — *Ann. Inst. Pasteur*, XXVI, 1912, pp. 675 et 778.
(2) Chorine V. et Berny D. — *Intern. Journ. of Leprosy*, V, 1937, p. 309.
(3) Marchoux E., Chorine V. et Kœchlin D. — *Ann. Inst. Pasteur*, LV, 1935, p. 632.
(4) Wayson N. E. et Masumaga B. S. — *U. S. Public Health Reports*, LV, 1935, p. 1576.
(5) Lépine J. et Markianos J. — *C. R. de la Soc. Biol.*, CXII, 1933, p. 19.
(6) Marchoux E. et Chorine V. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXX, 1937, p. 268.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DE LA RÉACTION LÉPREUSE

Par J. TISSEUIL

La réaction lépreuse est fréquente chez nos malades à forme cutanée.

L'importance des symptômes qui la constituent retient l'attention par la nécessité de trouver une médication favorable. Elle ne relève pas du traitement par les chaulmoogra ou leurs dérivés.

Avec des phénomènes généraux et locaux elle est souvent longue ; pénible pour les malades ; si elle n'est pas traitée elle peut entraîner fréquemment la mort, ou plus souvent laisser après elle des lésions plus importantes qu'avant son apparition.

Nous avons essayé pour lutter contre les troubles humoraux qui la conditionnaient, de faire intervenir par la voie veineuse, des produits en solution dans l'eau distillée.

Tous les produits que nous avons utilisés soit par absorption, soit par injection sous-cutanée, ne nous ont paru que des adjuvants possibles d'un traitement général par injection intraveineuse.

Nous savons déjà que les solutions de bleu de méthylène, l'eau distillée, le sérum physiologique ont une action heureuse sur les douleurs des lépreux.

Nous savons que Montel a obtenu de bons résultats avec la solution de bleu de méthylène dans le traitement, par voie veineuse, des lépreux en général. Nous guidant sur l'aspect clinique de nos malades nous avons été conduit à rechercher quel pouvait être le produit en solution qui nous donnerait les meilleurs résultats, chez chacun de nos malades.

Depuis l'eau distillée seule, nous avons injecté dans la veine des solutions de bleu de méthylène en eau distillée, de glucose à 40 o/oo, de chlorure de sodium à 4 à 9 ou à 20 o/oo. Nos essais ont porté moins fréquemment sur d'autres produits tels que le bicarbonate de soude, le citrate de soude. Sans doute par des essais plus étendus sera-t-il possible de trouver un produit plus actif.

La solution physiologique de glucose est celle qui nous a donné le meilleur résultat chez la plupart de nos malades.

Cette même solution, chez des malades en mauvais état à leur entrée et sans être en réaction lépreuse, a donné une amélioration marquée de l'état général.

Technique. — Nous avons suivi la technique de MONTEL pour ces injections intraveineuses tant pour les doses que pour la fréquence et nous avons injecté de 5 à 40 cm^3, deux fois par semaine pendant de longues périodes, en suivant l'évolution de la réaction, guidé par l'état général des malades.

Accidents de cette thérapeutique. — C'est d'après l'examen clinique que nous augmentons les doses, que nous poursuivons les injections, sans atteindre des quantités massives si les réactions de l'organisme nous paraissent défavorables. Nous constatons que ce n'est pas impunément qu'il est possible de pousser dans la veine des solutions d'aspect inoffensif à tous ces malades. L'expérience nous fait considérer que l'injection intraveineuse d'une solution physiologique de glucose ou de chlorure de sodium, même en petites quantités, est une médication agressive.

Si quelques-uns les supportent bien, d'autres au contraire en subissent un dommage qui peut être grave parfois.

Les malades doivent être suivis avec une attention soutenue pour surprendre les signes de défaillance et arrêter les injections intraveineuses.

Parfois les lésions cutanées se résorbent en grande partie. Le malade très amaigri apparaît comme vidé, tant le revêtement cutané est frippé.

Le cœur tout particulièrement doit être surveillé, les bruits peuvent devenir sourds. Le pouls devient plus rapide que ne le comporte la température, mais surtout il est faible, court, irrégulier dans son expansion. La respiration elle-même s'accélère. Malgré cet état alarmant, le malade sidéré reste assis ou même debout. Le danger est grand ; dans quelques cas la mort peut survenir brutalement.

Nous ne pensons pas que ces troubles généraux soient, dans tous ces cas, dus à la médication. La réaction lépreuse est une crise grave.

Indications individuelles. — Dans le choix de la solution à injecter, nous nous guidons sur l'aspect des malades. A un malade gros, pléthorique nous faisons de l'eau distillée, du sérum hypotonique ; à un malade amaigri, apathique, du sérum glucosé. Chez un malade à complexion ordinaire, si la résistance est bonne, nous faisons du sérum salé à 20 o/o.

Chez les malades dont la température se poursuit longuement sans phénomènes cutanés, c'est l'eau distillée qui nous a donné les meilleurs résultats.

Cependant il est souvent utile de changer le produit injecté pour arriver au résultat recherché.

Résultats. — Nous avons constaté que la réaction lépreuse, chez les malades qui ne sont pas ou qui sont insuffisamment traités, a rarement une évolution favorable : ou c'est la fièvre qui dure de longs mois ou, la température revenue à la normale, ce sont des lésions cutanées plus nombreuses qui persistent. Nos malades au contraire, traités suffisamment, montrent pour la plupart une amélioration souvent rapide de l'état général, des lésions cutanées anciennes et nouvelles.

D'autre part nous avons traité des malades sans réaction lépreuse avec de réelles améliorations. Nous constatons que ce mode de traitement des réactions lépreuses est parfois plus rapidement efficace, quand la température n'est plus en plateau mais nettement oscillante.

Nous allons examiner l'action de ces injections intraveineuses sur les principaux symptômes de la réaction lépreuse.

Action sur la température. — Si, parfois, chez quelques malades la température tourne court après quelques jours, même sans traitement, le plus souvent, sans intervention, elle dure des semaines.

La température se maintient souvent en plateau pendant une à deux semaines, pour devenir oscillante ensuite pour un temps impossible à mesurer.

Sous l'influence du traitement, au contraire, la rémission s'opère souvent après quelques injections de sérum glucosé par exemple ; en quelques jours la température tombe en lysis et s'établit à la normale pour le plus souvent y rester ; parfois une nouvelle poussée peut se produire entre temps qui cède à son tour assez vite.

Il arrive aussi que, malgré les injections, la température se maintienne, bien qu'irrégulièrement, marquant ainsi une action insuffisante ; si l'état général reste satisfaisant les injections doivent être continuées.

Chez d'autres malades, au contraire, elle monte davantage sous l'influence des injections jusqu'à ce que les nodules soient bien développés pour revenir ensuite à la normale, si les injections ont été suffisamment répétées.

Il n'est pas rare de constater qu'une injection soit suivie, pendant 2 ou 3 jours, d'une chute partielle de la température qui remonte avant l'injection suivante ; parfois la température monte le soir de l'injection plus haut que la veille pour être moins élevée le lendemain, et ainsi plus ou moins pour chaque injection jusqu'à ce que la chute soit complète.

Chez d'autres malades, plus rares, sous l'influence des injections la température s'élève et il est nécessaire, si l'état général le permet, de continuer la progression des injections pour voir survenir l'amé-

lioration. Mais dans certains cas, un produit s'avère incapable de produire un effet favorable, aussi faut-il en changer pour obtenir le résultat escompté parfois difficile à déclencher.

Action sur la douleur. — Les douleurs, soit articulaires, soit cutanées, sont rapidement atténuées par les injections intraveineuses.

Même si la température se maintient, cette action est rapide et le malade se sent beaucoup mieux.

Action sur les œdèmes et les nodules de réaction. — L'œdème est souvent généralisé à toute la surface cutanée mais, le plus souvent, il est prédominant aux extrémités : tête, membres supérieurs et inférieurs.

Cet œdème régresse plus ou moins vite, parfois rapidement, tandis que les nodules de réaction augmentent de volume, forment un relief plus marqué, deviennent plus rouges.

Ces nodules régressent alors sans ulcération ou parfois suppurent, s'ulcèrent. Ces ulcérations se cicatrisent en quelques jours. Dans l'un et l'autre cas la peau devient à leur surface rouge foncé et desquame en lambeaux. Les injections doivent être poursuivies pour faire aboutir la réaction.

Parfois, ainsi que nous l'avons dit plus haut, cette action dépasse les limites utiles, l'amaigrissement devient très marqué, la peau flasque recouvre des membres dont l'aspect est parfois émacié.

C'est là une période dangereuse où les injections doivent être suspendues ou espacées, et le malade très surveillé.

Conclusion

Les injections intraveineuses de solution en eau distillée de glucose à 40 o/oo, de chlorure de sodium à 4, à 9 ou à 20 o/oo, de bleu de méthylène à 1 o/oo, d'eau distillée simple, nous ont en particulier permis d'arrêter la réaction lépreuse chez la plupart de nos malades qui présentaient cette crise.

L'action est rapide et se produit après quelques injections ; elle calme les douleurs, fait disparaître les œdèmes et résorber les lésions nouvelles, en grande partie les lésions anciennes.

Travail de l'Institut central de la Lèpre à Bamako.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA RÉACTION LÉPREUSE

Par J. TISSEUIL

La réaction lépreuse marque une phase importante dans l'évolution de la lèpre ; c'est une véritable crise. Cette crise qui peut se répéter chez le même malade, s'accompagne de tout un cortège de symptômes cliniques. Tous les malades ne font pas une crise. Nous avons constaté que presque toujours les malades réalisent cette réaction lorsque les symptômes cutanés s'amendent, que les lépromes s'affaissent et diminuent de nombre. Il nous apparaît donc que le terrain doive être préparé pour pouvoir devenir propice à l'apparition de la crise.

Nous n'avons pas saisi la cause qui la provoque. Cependant nous constatons que beaucoup de réactions lépreuses surviennent au moment de la baisse de la température.

Cette crise porte sur l'organisme tout entier, mais surtout sur le revêtement cutané, où apparaissent de nouvelles lésions bien différenciées ; la fièvre accompagne cette éruption ainsi que des perturbations humorales dont l'élément sanguin le plus facile à mettre en évidence est la modification de la formule sanguine.

Comme symptôme prémonitoire, le malade signale une sensation de lassitude, de courbature, avec céphalée ; il est fiévreux depuis quelques heures, depuis un jour, rarement plus, lorsqu'il constate que des nodules sont survenus sur la face, le tronc, les membres. Ces nodules sont réguliers en boule, font une saillie arrondie ; ils sont isolés plus ou moins gros, plus ou moins nombreux. Ce sont là des éléments nouveaux apparus en plein tissu apparemment sain ou tout au moins non modifié à l'examen clinique.

Mais, souvent, d'anciens lépromes qui persistent, surtout à la face, sont tendus, rouges, en peau d'orange. Ses nodules de réaction peuvent régresser soit rapidement, soit lentement et quelques-uns peuvent même persister des semaines, laissant prévoir des réactions futures, et penser que la crise n'est pas achevée.

Plus rarement ils aboutissent à la suppuration.

Parfois, sans que cette éventualité soit rare, ils peuvent disparaître en totalité en même temps que tous les lépromes résiduels, et nous disons que l'éruption est rentrée, en donnant à ce terme le sens fâcheux qu'on lui attribue dans une fièvre éruptive ; en même temps surviennent des complications et l'état général devient mauvais.

De fait, dans tous ces cas, les symptômes généraux se sont aggravés jusqu'à ce qu'une éruption nouvelle se produise ou jusqu'à ce que, l'évolution se continuant par une longue période de fièvre oscillante, le décès survienne plus ou moins vite, parfois rapidement.

La réaction cutanée qui est typique s'accompagne, toujours, dans les débuts, de symptômes généraux dont le principal est la fièvre.

La température au début se maintient le plus souvent en plateau au-dessus de 39°; puis, après une ou deux semaines, si l'évolution n'est pas terminée, la température devient oscillante de 37° à 38°, le matin à 39°, à 40° le soir; la température suit l'évolution des nodules, elle peut tourner court et revenir à la normale après quelques jours, ou se prolonger indéfiniment tant que la crise n'est pas terminée, le plus souvent sous l'influence favorable de l'intervention thérapeutique.

Tous ces nouveaux nodules, ces infiltrations de lépromes anciens sont douloureux. Des tuméfactions douloureuses des articulations se produisent souvent.

Cette évolution s'accompagne de polynucléose. Si les nodules restent à l'état du début, elle est peu marquée, si au contraire ils se ramollissent, avec infiltration rouge de la peau à leur niveau, la polynucléose dépasse 80 o/o.

Mais ce qui offre un intérêt tout particulier c'est l'examen histologique de ces nodules. Si celui-ci est pratiqué sur un nodule dont l'apparition date de moins de 24 heures, on constate une abondante infiltration de polynucléaires. Cette irruption de polynucléaires se produit aussi en dehors des follicules autour des capillaires dilatés; des figures de diapédèse sont faciles à trouver en divers points du derme entourant les nodules.

Ces infiltrations forment des follicules qui, agminés, donnent les nodules; les follicules bourrés de polynucléaires sont séparés par des lésions lépreuses ordinaires.

Dans les espaces qui séparent ces nodules de réaction, existe une infiltration de mononucléaires, parmi lesquels se trouvent de nombreux plasmocytes.

Les bacilles lépreux sont rares dans les follicules de réactions et dans le pus : si ces nodules aboutissent à la fonte purulente.

Si ce sont des lépromes anciens qui s'abcèdent, dans le pus riche en polynucléaires on trouve de très abondants bacilles en amas.

La réaction atteste deux processus. Si les nodules de réaction persistent longtemps, la polynucléose est moins importante. Si la défervescence se produit vite une desquamation en anneau apparaît autour de la place occupée par les nodules et persiste en collerette blanche pendant quelques jours. Sur les membres la desquamation

est diffuse et s'étale du fait que l'infiltration des nappes a été plus étendue.

Mais parfois sous cette desquamation, les membres, inférieurs en particulier, paraissent vidés, la peau est flasque, ridée d'une teinte terne, sèche.

Si l'amélioration de l'état général ne se produit pas en même temps que la chute de température s'ébauche, si le pouls s'accélère le malade est en danger.

Ces réactions peuvent se succéder rapidement. Alors que la desquamation persiste encore, une nouvelle éruption peut se produire, mais le plus souvent moins importante.

Quelle est la pathogénie de cette crise? Certains sont d'avis que c'est une réaction allergique. Quant à nous, nous ne croyons pas pouvoir nous prononcer.

Avant de terminer nous voulons signaler un fait singulier. Alors qu'en 1936, dans notre Institut, les nodules de réaction se terminaient par une suppuration plus ou moins importante, parfois par de véritables abcès, cette année les nodules de réaction ne suppurent pas. Nous nous demandons quelle peut être la cause de cette évolution différente. Peut-être faut-il faire intervenir les conditions météorologiques.

Conclusion

Nous observons fréquemment une réaction qui se traduit par de la fièvre et une rapide éruption nodulaire. Les nodules néoformés sont composés presque entièrement par un afflux local de polynucléaires. Le nombre des polynucléaires dans le sang monte jusqu'à 80 o/o quand la suppuration doit se produire.

La disposition des nodules s'accompagne d'une desquamation de la peau autour de la place qu'ils occupaient.

La persistance d'un mauvais état général annonce une issue fâcheuse.

Mais en général la crise a une évolution favorable et elle est le prélude d'une amélioration locale et générale.

Travail de l'Institut central de la Lèpre à Bamako.

PRODUCTION DU VACCIN CONTRE LE CHARBON SYMPTOMATIQUE AU LABORATOIRE VÉTÉRINAIRE DE KISENYI

Par R. Van SACEGHEM

Depuis 1922, nous préparons au Laboratoire Vétérinaire de Kisenyi un vaccin contre le charbon symptomatique. Notre premier vaccin fut fabriqué suivant le procédé de Leclainche et Vallée. Dès que la technique des anatoxines et anavaccins fut au point, nous l'avons appliquée à la fabrication d'un anatoxino-vaccin contre le charbon symptomatique. Comme notre procédé de production de ce vaccin nous a donné pleine satisfaction et celà depuis des années et que le vaccin est utilisé sur une vaste échelle, plus de vingt mille doses annuellement, nous croyons utile de publier une note dans laquelle nous exposons en détail notre mode de production.

La souche de bactérie du charbon symptomatique avec laquelle nous travaillons est d'origine locale. Nous l'avons isolée d'un cas d'infection naturelle. L'isolement de la bactérie fut obtenu par inoculation de l'exsudat d'une tumeur charbonneuse, dans les muscles de la cuisse du cobaye.

Les cobayes ainsi inoculés meurent dans les vingt-quatre heures. On prélève aseptiquement du sang du cœur, avec lequel on fait une hémoculture en milieu anaérobie. On vérifie la pureté de la culture : dans l'affirmative, on possède la souche avec laquelle il sera possible de produire le vaccin ; dans la négative, on fait un nouveau passage sur cobaye.

Il est à remarquer que la bactérie perd sa virulence *in vitro* après quelques passages. Il arrive même que ces cultures n'arrivent plus à tuer le cobaye. Comme il y a tout avantage à avoir une souche très virulente pour la production d'un bon vaccin, il faut veiller à conserver cette virulence. On y arrive facilement en réanimalisant la souche tous les deux mois par passage sur cobaye. La souche conserve ainsi indéfiniment les propriétés requises pour la production d'un bon vaccin.

*
* *

Nous utilisons un milieu de culture assez spécial dont voici la formule. C'est un milieu au foie : foie 500 g., peptone 20 g., chlorure de sodium 5 g., phosphate sodique 1 g. par litre d'eau distillée. A ce bouillon l'on ajoute un demi volume de foie haché et bouilli.

Le tout est recouvert d'une couche de vaseline liquide afin de maintenir l'anaérobiose.

Voici le procédé de préparation : on fait bouillir le foie préalablement décapsulé et passé au hache-viande, avec l'eau distillée requise. Pendant l'ébullition on ajoute : la peptone, le chlorure de sodium et le phosphate. Quand le tout est bien dissout, on recherche le *p*H par la méthode colorimétrique. Le milieu que l'on vient de préparer est toujours acide. Pour favoriser la culture de la bactérie du charbon symptomatique, il faut que le milieu soit franchement alcalin avec un *p*H de 8 au moins. L'on sait, en effet, que les cultures de la bactérie du charbon symptomatique sont rapidement arrêtées par l'acidité que les cultures produisent normalement. L'on alcalinise donc avec une solution normale de soude caustique, jusqu'à l'obtention d'un *p*H de 8.

Je ne suis pas partisan de réanimer la culture par addition d'un bouillon ou d'une solution alcalinisée. En prenant soin de bien alcaliniser au début, on arrive aux mêmes résultats et on évite des manipulations qui comptent lorsque l'on produit des quantités industrielles.

Le foie haché qui a servi à la préparation du bouillon est prélevé et placé sur un linge propre. On devra encore s'en servir. Le bouillon est filtré sur linge, puis passé à l'autoclave pendant une demi-heure. Pendant ce temps, un préparateur lave à grande eau le foie que l'on a retiré du bouillon.

Le bouillon sorti de l'autoclave est filtré à nouveau sur papier filtre. Au filtrat l'on ajoute le foie lavé et cela dans la proportion d'un demi-volume de foie par un volume de bouillon. L'on verse une bonne couche de vaseline liquide à la surface et le milieu est alors préparé. Il ne reste plus qu'à stériliser. Les ballons contenant le milieu passent à l'autoclave pendant deux heures à 130°. Le lendemain, encore une heure à la même température. Il est bon de n'utiliser que des ballons de 3 à 4 l. au plus et cela afin d'assurer une bonne stérilisation en profondeur.

Les milieux de cultures bien stérilisés sont refroidis puis infectés. L'ensemencement s'effectue avec une longue pipette dans laquelle on a aspiré la culture de la bactérie du charbon symptomatique. L'extrémité de la pipette doit plonger profondément sous la couche de vaseline. Le milieu étant ensemencé, les ballons sont placés à l'étuve à 37° pendant cinq jours. Les premiers jours la culture dégage beaucoup de gaz et mousse très fortement, puis tout se calme.

Le cinquième jour on sort la culture de l'étuve et l'on décante le bouillon par siphonage. Lorsque cette opération est terminée, on ajoute, au bouillon virulent, du formol dans la proportion de 5 o/oo. C'est la proportion qui, d'après nos expériences, convient le mieux.

D'autres auteurs sont d'ailleurs du même avis. On laisse reposer un jour à la température du laboratoire. Il est absolument inutile en Afrique de repasser le milieu à l'étuve, la température du laboratoire est suffisante. On pratique, alors, l'épreuve d'innocuité en inoculant un cobaye avec 5 cm^3 du vaccin. Cette épreuve étant faite, le vaccin est mis en ampoules ou bouteilles, il est prêt à l'usage.

Nous avons fait des expériences pour nous rendre compte si les foies provenant de bovidés ayant été vaccinés contre le charbon symptomatique peuvent encore servir à la production du milieu de culture. Nos expériences ont prouvé que la vaccination préalable des animaux ne rend pas leur foie inutilisable pour la production du milieu.

Nos expériences ont également prouvé que les foies de chèvres ne peuvent convenir pour la fabrication du milieu de culture.

Le vaccin est injecté sous la peau à la dose de 10 cm^3 chez les bovidés. Cette dose donne une vaccination valable pour un an environ. Après six mois les bovidés résistent encore à l'inoculation d'une dose mortelle dans les muscles.

La vaccination par l'anatoxino-vaccin contre le charbon symptomatique ne donne ni réaction locale ni générale. C'est en quelque sorte une vaccination idéale. En pays infecté, l'on a pu faire des observations intéressantes : ainsi sur une même colline l'on voyait mourir de charbon symptomatique le bétail non vacciné, alors que tout le bétail vacciné ne présentait aucun symptôme de maladie. Aussi, la vaccination est actuellement généralisée dans les milieux d'élevages infectés par le charbon symptomatique.

Pourtant notre production est nécessairement limitée, d'abord par la quantité de foies dont nous pouvons disposer, ensuite par notre matériel. Comme on en a pu juger d'après notre exposé, la préparation de l'anatoxino-vaccin est longue et exige beaucoup de manipulations, qui toutes doivent être faites très scrupuleusement. La préparation exige beaucoup de bocaux, elle encombre autoclaves et étuves, dont nous devons également pouvoir disposer pour la production d'autres vaccins, notamment du vaccin contre le charbon bactéridien dont nous livrons annuellement plus de 200.000 doses.

La production de ces vaccins exige en plus un personnel de préparateurs indigènes très au courant, dont la formation est longue et souvent pénible à la suite du manque de compréhension des indigènes.

Cette note permettra aux Médecins Vétérinaires qui utilisent notre vaccin de se rendre compte du travail qu'exige sa préparation, ce qui les engagera à ne l'utiliser qu'à bon escient. Elle sera utile, nous l'espérons, aux laboratoires qui ne produisent pas encore ce vaccin et qui pourraient éventuellement être appelés à le fabriquer.

Laboratoire Vétérinaire de Kisenyi (Ruanda, Congo Belge).

SEPTICÉMIE MORTELLE A *PASTEURELLA*

Par M. PELTIER, E. ARQUIE, H. JONCHÈRE et G. LE BLOUCH

Nous avons eu l'occasion d'isoler, au cours d'une septicémie mortelle observée à l'Hôpital Indigène de Dakar, un germe que nous avons cru pouvoir rattacher au groupe des *Pasteurella*.

Le nombre de cas de pasteurelloses humaines mortelles publiés dans la littérature étant assez restreint, il nous a paru intéressant de rapporter celui-ci :

Observation clinique. — Lassana Camara, Bambara de 35 ans, habitant depuis 4 ans Dakar où il exerce la profession de jardinier ; entré à l'hôpital indigène le 15 décembre 1937 avec le diagnostic suivant : Fièvre à 39°, mauvais état général, présence d'hématozoaires dans le sang (Dr Grall).

Sa maladie aurait débuté 6 jours auparavant par des vomissements, des douleurs abdominales et articulaires, de la diarrhée.

A l'entrée à l'hôpital, il se plaint de douleurs abdominales avec anorexie, constipation depuis 3 jours. Sa température est à 38°8, son pouls à 86.

Langue très saburrale, rouge sur les bords ; abdomen légèrement ballonné, douloureux à la palpation.

Foie de dimensions normales, rate non palpable mais percutable sur 4 travers de doigts.

L'examen de l'appareil respiratoire décèle un petit foyer pneumonique dans l'espace omovertébral gauche.

Les bruits du cœur sont assourdis.

Le malade présente également des points douloureux rénaux et urétéraux. Oligurie sans albuminurie.

Douleurs aux deux genoux avec légère réaction liquidienne.

Evolution. — Le 16 décembre, accès à 40°, pouls 120. Etat délirant.

Recherche d'hématozoaires positive.

Le 17 chute de la température qui remonte le soir à 39°3.

Le 18 matin 37°4, soir 38°8.

Le 19 au matin 37, soir 40°. *Hémoculture.*

Prostration avec crises de délire et d'excitation.

Décès dans la nuit.

Autopsie. — Epanchement péritonéal assez peu abondant. Pas d'adhérences. Quelques suffusions hémorragiques sur le grêle.

Foie cirrhotique, clouté, présentant de plus 4 abcès de la grosseur d'un œuf de pigeon.

Rate présentant des abcès sous-capsulaires.

Reins décolorés flasques.

Thorax. — Epanchement pleuro-péricardique.

Cœur : présentant des fausses membranes adhérentes.

Poumons légèrement congestionnés.

Examens de laboratoire. — L'hémoculture, faite le 19 décembre, donne en 24 heures en bouillon ordinaire un trouble assez net. L'examen sur lame montre un coccobacille immobile, ne prenant pas le Gram, qui a tendance à se mettre en chaînettes. On note de nombreuses formes en navettes. L'ensemencement à la nécropsie du pus d'un abcès du foie permet de cultiver le même germe que l'on trouve en abondance sur les frottis de foie, rate, poumon, liquide péritonéal, liquide péricardique.

Caractères de culture. — Pousse facilement sur les milieux ordinaires.

En bouillon ordinaire : trouble homogène en 20 heures ; une collerette puis un voile se forment au bout de quelques jours.

Sur gélose ordinaire : petites colonies grasses.

Pousse sans hémolyse sur gélose au sang.

Ne coagule pas le lait.

Ne liquéfie pas le sérum coagulé.

N'attaque pas le plomb.

Donne nettement la réaction de l'indol en eau peptonée.

Action sur les sucres. — Fermente maltose, mannite, saccharose et glucose. Sans action sur lactose et glycérine.

Le rouge neutre est viré légèrement au bout de 3 jours.

Pousse mal en bouillon additionné de bile et en bouillon salé à 4/1.000.

Sur eau de levure, culture extrêmement maigre en quelques jours.

Pouvoir pathogène expérimental. — L'inoculation intraveineuse ou péritonéale tue le lapin en 8 heures avec lésions hémorragiques et épanchement séreux. Les frottis d'organes montrent une extrême abondance de coccobacilles. Par voie sous-cutanée, le lapin meurt en 12 à 15 heures. Les frottis d'organes sont très riches en coccobacilles.

Les cobayes sont tués par voie péritonéale en 20 heures, par voie sous-cutanée en 24 à 36 heures. Les frottis d'organes sont positifs.

L'ensemble de ces caractères de culture et la virulence pour les animaux de laboratoire nous permettent de classer ce germe dans le groupe *Pasteurella*.

L'identification a été confirmée par des épreuves d'immunité croisée pratiquées sur des lapins :

1° 4 lapins (n°s 1-2-3-4) ont reçu à trois reprises et à une semaine d'intervalle, par voie sous-cutanée, 1 cm^3 d'une émulsion à 4 milliards d'une culture de 24 heures sur gélose ordinaire du germe « Lassana Camara ». Cette émulsion a été chauffée la première fois 3/4 d'heure ; la deuxième fois 1/2 heure ; la troisième fois 25 minutes à 55°.

2° 4 lapins (n[os] 5-6-7-8) ont reçu, dans les mêmes conditions, une émulsion chauffée de « choléra des poules », venant de l'Institut Pasteur de Paris et dûe à l'obligeance de M. le Professeur LEGROUX.

Les injections vaccinantes ont été faites les 10-17 et 24 mars.

Les lapins préparés sont éprouvés le 31 mars par injection sous-cutanée de 2/10 cm^3 d'émulsion à un milliard de germe.

Les lapins n[os] 1-2-3 (préparés avec la souche « Lassana Camara ») sont inoculés avec le choléra des poules (immunité hétérologue).

Les lapins n[os] 5-6-7 (préparés avec la souche « choléra des poules », sont inoculés avec le germe « Lassana Camara » (immunité hétérologue).

Les lapins n° 4 et n° 8 sont inoculés le 1[er] avec « Lassana Camara » ; le 2[e] avec le choléra des poules (immunité hémologue).

Les lapins 9 et 10 inoculés chacun avec un des deux germes, servent de témoins.

Résultats. — 1° Les lapins 9 et 10 (témoins) sont tués en 10 heures.

Le lapin n° 8 meurt à la 16[e] heure (Choléra-choléra).

Le lapin n° 5 meurt en 48 heures (Choléra-Lassana).

Le lapin n° 4 meurt en 72 heures (Lassana-Lassana).

Les autres lapins survivent.

Cette expérience nous paraît suffisante pour ranger le germe « Lassana Camara » parmi les *Pasteurella*, si l'on tient compte surtout de la virulence des germes employés.

Il y a lieu de rapprocher cette observation de celle publiée par RIVOALEN (1) qui a isolé une *Pasteurella* à l'Hôpital Principal de Dakar chez un officier mordu par une panthère et qui présenta une septicémie mixte à *Pasteurella* et à *perfringens*.

LÉGER et BAURY, dans une septicémie mortelle étudiée à Dakar, ont isolé un germe rappelant une *Pasteurella* (mais ce coccobacille faisait fermenter tous les sucres et son pouvoir pathogène n'a été étudié que sur le rat et la souris).

Dans le cas présent, il nous a été impossible d'avoir le moindre renseignement sur l'origine de la contamination. Le malade obnubilé n'a pu fournir aucun renseignement pendant son séjour à l'hôpital. Il était d'autre part inconnu à l'adresse qu'il avait donnée à son entrée dans le service. C'est ainsi que l'enquête épidémiologique n'a pu être faite.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

1° Au cours d'une septicémie mortelle nous avons isolé par hémoculture un coccobacille immobile, Gram négatif.

(1) A. RIVOALEN, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1936, XXIX, p. 709.

2° Les caractères de culture, l'étude du pouvoir pathogène expérimental et les épreuves d'immunité croisée pratiquées avec une souche éprouvée de choléra des poules, nous permettent de ranger ce germe dans le genre *Pasteurella.*

3° L'évolution clinique (état typhique), les constatations nécropsiques (abcès du foie, épanchements dans les diverses séreuses) cadrent bien avec les signes déjà décrits dans les pasteurelloses humaines. Bien que ce malade ait présenté des signes d'affection chronique (cirrhose hépatique), il semble bien que l'affection à Pasteurelle soit la cause directe de sa mort.

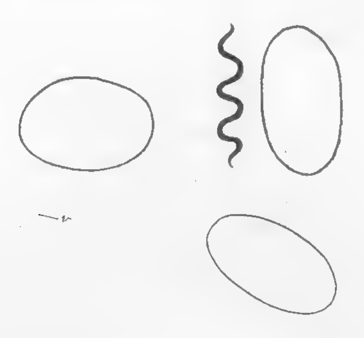
4° Il nous a été impossible de découvrir ici l'origine de la contamination.

Institut Pasteur et Hôpital Indigène de Dakar.

SPIROCHÈTE DU DROMADAIRE

Par Mme A. PONCET

Nous avons observé sur un frottis de sang d'un dromadaire, qu'avait bien voulu prélever pour l'Institut Pasteur M. le docteur



Moret, de Touggourt, un spirochète assez rare dans le sang périphérique, dont voici les caractères morphométriques :

— trois tours de spire ;
— longueur du spirochète : 7 μ 5 ;
— épaisseur : 0 μ 30, les deux extrémités sont effilées ;
— longueur du tour de spire : 1 μ 9 à 2 μ 5 ;
— largeur du tour de spire : 1 μ 25.

Ce spirochète se colore fortement par la solution de Giemsa, sans aucun espace clair.

Lingard a décrit en 1907 un spirochète du chameau des Indes. Le même dromadaire montrait dans son sang une microfilaire semblable à celle qui a été signalée chez le dromadaire d'Algérie en 1905, par Edm. et Et. Sergent (1), et décrite, en 1926, par H. Foley, A. Catanei et Ch. Vialatte (2).

Institut Pasteur d'Algérie.

LE PALUDISME DES BUFFLES EXISTE-T-IL EN INDOCHINE ET PEUT-IL FAUSSER LES INDICES OOCYSTIQUES ET SPOROZOITIQUES ÉTABLIS DANS DIVERSES RÉGIONS ASIATIQUES ?

Par E. BRUMPT

La préparation d'un travail sur la longévité des sporozoïtes des plasmodies aviaires chez les moustiques m'a fourni l'occasion de lire intégralement une note de Toumanoff (1937) concernant la longue conservation des sporozoïtes chez l'*Anopheles minimus* d'Indochine.

Les recherches de Toumanoff ont porté sur deux exemplaires capturés dans la nature, dans une région où cet auteur admet que l'homme est le seul hôte sur lequel ces moustiques aient pu se nourrir et s'infecter.

Voici l'histoire de ces deux *Anopheles minimus* :

Le premier a été récolté, le 5 octobre 1934, au Cambodge, dans une région où il a pu s'infecter sur l'homme, fait admissible mais difficile à démontrer. A partir de cette date, il effectue cinq repas sur un buffle, puis est disséqué le 30 octobre, soit 25 jours après sa récolte.

Toumanoff écrit au sujet de ce premier moustique :

« Sur l'estomac de l'insecte, on trouve 19 kystes de parasites du type *falciparum* (gros pigment). Dans les glandes salivaires, on met en évidence la présence de très nombreux sporozoïtes d'aspect tout à fait normal. »

Le second moustique, récolté au Cambodge le 23 novembre 1934, pique à dix reprises un buffle ; « Disséqué le 14 décembre 1934, l'insecte porte sur la paroi de l'estomac deux kystes mûrs et deux

(1) Edm. et Et. Sergent. Sur des embryons de Filaire dans le sang du dromadaire. *C. R. Soc. Biol.*, t. 57, 8 avril 1905, pp. 672-673.

(2) H. Foley, A. Catanei et Ch. Vialatte. Microfilaire de quelques animaux d'Algérie. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. 4, déc. 1926, pp. 485-518.

jeunes kystes. Les glandes salivaires sont bourrées de sporozoïtes ».

TOUMANOFF conclut de ses observations que, si un anophèle porteur de sporozoïtes, en s'attaquant aux animaux, épargne à l'homme un certain nombre de piqûres infectieuses, il peut néanmoins lui transmettre ultérieurement le paludisme, même après dix repas effectués sur le buffle.

Les faits signalés par TOUMANOFF ne permettent pas, à mon avis, d'affirmer que les oocystes observés sur l'estomac des moustiques, respectivement 25 et 21 jours après le repas possible sur un paludéen, appartenaient au cycle de parasites humains et particulièrement au cycle du *Plasmodium falciparum*. En effet, le premier moustique présentait 19 oocystes à pigment visible, donc âgés à peine de deux ou trois jours sous un climat chaud comme celui du Cambodge. Le second moustique présentait, à côté de kystes mûrs, âgés d'au moins 21 jours, deux kystes jeunes, ce qui semblerait indiquer également soit une infection récente sur le buffle, soit un retard dans l'évolution des oocystes de plasmodies humaines, phénomène assez peu vraisemblable, car dans ce cas, après 21 jours dans une région tropicale (1), ces oocystes auraient évacué leurs sporozoïtes depuis plusieurs jours ou bien subi une dégénérescence, comme cela a été signalé par de nombreux auteurs. Il n'est en effet pas possible d'admettre au Cambodge une diapause conditionnelle des oocystes comme celle que WENYON a observée en 1920 en Macédoine, chez des *Anopheles superpictus* en hibernation. Il n'est pas davantage possible d'admettre que les oocystes jeunes observés après 25 et 21 jours appartenaient au cycle de *Plasmodium malariae* évoluant chez un hôte défavorable (2) et restant à l'état rudimentaire, car les données épidémiologiques nous permettent d'affirmer que l'*Anopheles minimus* qui est seul en cause dans certaines régions des Terres Rouges d'Indochine et du Cambodge transmet les trois principales espèces de plasmodies humaines (3).

(1) La plupart des auteurs ont obtenu dans les pays chauds des infections salivaires d'anophèles ayant piqué des sujets atteints de diverses plasmodies humaines, en général entre le 10e et le 14e jour. Dans le cas du *Plasmodium gallinaceum*, on ne trouve plus d'oocystes mûrs normaux chez les *Stegomyia* après le 15e jour à la température de 23-26° C.

(2) On sait, en effet, en particulier par les recherches expérimentales de GREEN (1929), que chez l'*Anopheles maculatus*, le *Plasmodium malariae*, qui évolue dans 21,4 o/o des cas ne dépasse pas le stade d'oocyste et reste en état d'immaturité.

(3) Dans le rapport de fin d'année du service médical de la Société des Plantations des Terres Rouges, le Docteur Jean CANET signale des cas de *Pl. malariae*, variant entre 2 et 10 o/o au Cambodge, et 0 et 4 o/o en Cochinchine, le *Pl. falciparum* occupant la première place avec des pourcentages de 66 à 93 suivant les plantations.

La critique des observations de Toumanoff nous permet donc d'émettre l'hypothèse que les buffles qu'il a utilisés par lui étaient porteurs de plasmodies que cet auteur semble avoir mises en évidence par le xénodiagnostic, méthode rendant tant de services dans l'étude de certains hématozoaires, parfois très rares dans le sang mais ayant une grande aptitude à se multiplier chez des hôtes vecteurs, normaux ou vicariants.

Si notre hypothèse est exacte, il faudrait mettre le buffle domestique en tête de la liste des mammifères (1) dont les plasmodies évoluant chez les anophèles peuvent fausser les statistiques oocystiques et sporozoïtiques établies au cours des enquêtes épidémiologiques concernant le paludisme.

Avant de terminer, je crois utile d'attirer l'attention des auteurs sur l'existence probable du paludisme du buffle en dehors de l'Inde. Comme il est vraisemblable que, même là où elle existe, cette infection est difficile à déceler à l'examen direct chez des animaux présentant des infections certainement bénignes et fugaces, nous estimons qu'il vaudrait mieux la rechercher par la méthode expérimentale. C'est ce procédé qui nous a permis de mettre en évidence divers hématozoaires : piroplasmes, anaplasmes, theileries, plasmodies aviaires, dans des régions où ces germes n'avaient pas été signalés. Dans le cas du buffle, il suffirait d'inoculer pendant plusieurs jours consécutifs un veau nouveau-né de cet animal avec du sang citraté récolté purement par ponction à la jugulaire, ou prélevé aux abattoirs sur dix, vingt ou trente sujets de la même espèce, afin d'obtenir à peu près certainement une infection parasitaire visible, dont l'évolution pourrait alors être suivie chez le vertébré et chez l'invertébré vecteur.

Le *Plasmodium (P. bubalis)* du buffle a été découvert et décrit aux Indes en 1919, par Sheater (fig. 1), chez deux buffles inoculés simultanément avec le virus de la peste bovine et le sérum antipesteux. Le premier animal infecté était âgé de quatre ans, le second de deux ans. Chez le premier buffle, les parasites s'observaient dans 1,6 o/o des hématies, chez le second buffle, le nombre n'a pas été indiqué. Par son pigment grossier et sa morphologie, *P. bubalis* semble voisin du *P. malariæ*, mais les formes jeunes, avec leur vacuole centrale et le noyau situé dans l'anneau protoplasmique, ressemblent à celles du *P. falciparum*. Les schizontes adultes rem-

(1) Il serait particulièrement intéressant d'étudier l'évolution chez l'*Anopheles minimus* du *Plasmodium vassali* Laveran 1905, découvert par Vassal chez un écureuil (*Sciurus griseimanus*) d'Annam, ainsi que chez deux autres écureuils (*S. vittatus* et S. sp.), car cet auteur n'a recherché l'évolution sporogonique de ce germe que chez l'*Anopheles rossi* et l'*A. barbirostris*, chez lesquels il a observé l'ex-flagellation mais pas d'évolution ultérieure.

plissent entièrement l'hématie parfois hypertrophiée et, au moment de la sporulation, donnent de 7 à 14 mérozoïtes placés autour d'un bloc de pigment central. Les gamétocytes, que SHEATER ne mentionne pas dans sa note, semblent avoir été figurés par lui ainsi que l'a remarqué WENYON (1926).

SHEATER a observé ces parasites dans un premier buffle, vingt-quatre heures après sa mort, et dans un second animal quelques heures avant la mort. Malheureusement, le sang de ce dernier, prélevé après la mort et inoculé à six jeunes buffles à la dose de 2 cm^3 par animal, n'a pas reproduit l'infection. Ces échecs peuvent être imputés, soit comme l'admet SHEATER, à l'absence de parasites vivants dans le sang inoculé, soit, comme on peut le suggérer, à l'existence d'un état de prémunition chez les jeunes buffles utilisés.

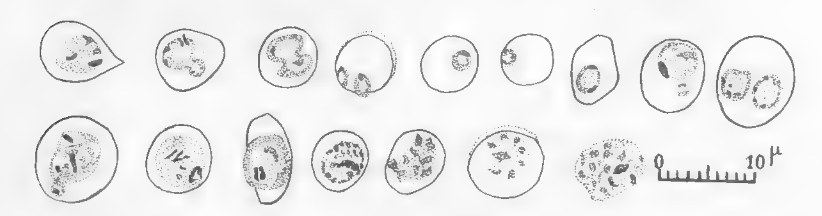


Fig. 1. — *Plasmodium bubalis* dans le sang d'un buffle de plaine (*Buffelus bubalus* L. var. *domestica*), d'après A. L. SHEATER (1919).

D'après WENYON (1926), ce parasite a été revu aux Indes par EDWARDS (1925). Enfin, d'après COOPER (1926) qui a observé deux fois ce parasite en l'espace de trois ans, le *Plasmodium* du buffle a été signalé assez souvent aux Indes depuis sa découverte en 1919.

Il est permis de regretter qu'un parasite aussi intéressant ait été simplement mentionné comme une curiosité scientifique et n'ait pas fait l'objet d'études expérimentales approfondies.

BIBLIOGRAPHIE

CANET (J.). — *Service médical. Rapport de fin d'année (1937)*. Société des plantations des Terres rouges. Saïgon.

COOPER (H.). — Some recent advances in the protection of cattle and other animals against disease. VI. The piroplasmose of cattle in India. *Agric. Journ. India.*, t. XXI, 1926, p. 313.

EDWARDS (J. T.). — *Report of the Imperial Bacteriological Laboratory, Muktesar, for the two years ending March 31, 1924*. Calcutta, 1925.

SHEATHER (A. L.). — A malarial parasite in the blood of a buffalo. *Journ. Comp. Path. a. Therap.*, t. XXII, 1919, p. 223, 2 pl.
TOUMANOFF (C.). — Persistance des sporozoïtes du paludisme chez *A. minimus* après plusieurs prises de sang sur les animaux. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXX, 1937, p. 765.
VASSAL (J. J.). — Nouvelle contribution à l'étude de l'hématozoaire de l'écureuil (*Hæmamœba vassali Lav.*). *Ann. Inst. Past. Paris*, t. XXI, 1907, p. 851.
WENYON (C. M.). — Carriage of malaria by hibernating Mosquitoes. *Lancet*, Londres, n° 5053, 1920, p. 42.
WENYON (C. M.). — *Protozoology*, Baillière, Tindall and Cox, Londres, 1926.

PARASITISME DE LA MATRICE UNGUÉALE DANS LA LEISHMANIOSE GÉNÉRALE DU CHIEN

Par F. LESTOQUARD et A. DONATIEN

Dans des travaux antérieurs nous avons écrit que la leishmaniose, dite « viscérale », du chien devait être considérée comme une infection générale. De nombreuses constatations ont, en effet, établi cette caractéristique.

A ce sujet il suffit de rappeler ici que le parasitisme peut être décelé au niveau de tous les organes ou tissus.

Cette notion de la généralité de l'infection leishmanienne trouve l'une de ses expressions les plus intéressantes dans le parasitisme constant du revêtement cutané à toutes les périodes de la maladie. Aussi, dans un rapport présenté à la Société de Pathologie Comparée, le 8 décembre 1935, pouvions-nous écrire :

« D'autre part, on connaît la longue survie des chiens qui ne montrent pour tout signe que des lésions cutanées. Les dépilations sont dues à l'étouffement des follicules pileux par l'infiltration cellulaire provoquée par les parasites. L'eczéma furfuracé est dû probablement à l'excitation hyperplasique de la couche basale et la sécheresse des squames aux lésions épithéliales des glandes sébacées. La croissance anormale des onglons est également due à l'excitation de la zone génératrice de ces éléments. »

Si le parasitisme du derme cutané (1) et de ses annexes (follicules pileux, glandes sébacées) a été formellement établi par différents auteurs et en particulier par ADLER, par FALCHETTI, d'une part,

(1) La conjonctive qui, du point de vue histologique, présente la même constitution que le derme cutané est, elle aussi, fréquemment sinon toujours parasitée, ainsi qu'il résulte des examens auxquels nous avons procédé.

et par nous-mêmes, d'autre part, il restait à mettre en évidence le parasitisme de la matrice unguéale.

Nous nous sommes attachés à cette recherche et nous en apportons ici les résultats.

Nous avons pu examiner des prélèvements effectués au niveau de la matrice unguéale sur 61 chiens, atteints ou suspects d'être atteints de leishmaniose générale. Ces prélèvements ont été effectués soit par nous-mêmes soit par certains de nos confrères praticiens (1). De ce nombre, nous éliminerons 5 frottis inutilisables et nous ne retiendrons que 56 frottis correctement effectués. Sur ces 56 prélèvements, 32 contenaient des *Leishmania*.

Il est évident que les 32 chiens qui ont fourni des frottis de matrice unguéale positifs étaient atteints de leishmaniose ainsi qu'en témoigne d'ailleurs l'examen d'organes divers : peau, ganglion, foie, rate, moelle osseuse. Notre attention a été surtout attirée sur les 24 chiens ayant fourni des frottis négatifs. Dans tous ces cas, l'absence d'infection leishmanienne a été vérifiée par tous les moyens de diagnostic actuellement connus : recherche des réactions sérologiques et frottis d'organes ou de tissus obtenus par ponction du vivant de l'animal ou à l'autopsie. Ainsi, nous avons toujours constaté que ces chiens étaient indemnes de leishmaniose et que les raisons pour lesquelles ils pouvaient être suspects de leishmaniose (réactions sérologiques positives, signes cliniques plus ou moins nets) devaient être rapportées à une tout autre cause.

Néanmoins, dans un cas où il s'agissait de leishmaniose authentique, l'examen de la matrice de l'ongle a été négatif. Nous n'avons eu à notre disposition qu'un seul prélèvement effectué sur un chien en cours de traitement et qui avait reçu déjà plusieurs séries d'injections de stibyal. Ce chien devait, à l'époque du prélèvement, « être blanchi » par le traitement. Ces commémoratifs sont suffisants pour expliquer que la recherche des *Leishmania* soit demeurée négative sur un prélèvement unique.

De cette statistique, il ressort donc que les chiens atteints de leishmaniose possèdent une matrice unguéale infectée. Au contraire, sur les chiens montrant des signes équivoques pouvant faire penser à la leishmaniose, on ne trouve pas de *Leishmania* sur les frottis de la matrice de l'ongle.

Chez les chiens atteints de leishmaniose générale, le parasitisme de la matrice de l'ongle est plus ou moins considérable, mais tou-

(1) Nous remercions, pour leur obligeance, nos confrères Bosselut, Irr, Wagner d'Alger et Rampon de Boufarik, qui ont bien voulu effectuer des prélèvements sur des chiens confiés à leurs soins. Nous remercions aussi notre collègue Plantureux qui a mis à notre disposition de nombreux chiens utilisés dans ses recherches sur la rage.

jours évident. Dans certains cas, assez nombreux, la richesse est remarquable (20 à 30 *Leishmania* par champ microscopique), égale et même parfois supérieure à celle des organes internes : foie, rate, ganglions, moelle osseuse. D'une manière générale, on peut remarquer que le frottis unguéal est plus riche en parasites que le frottis de moelle sternale (1). D'autre part, il semble que la richesse en parasites soit d'autant plus élevée que l'ongle est plus long. Les chiens ayant des « ongles de fakir » fourniront donc les meilleurs frottis.

Sur le frottis unguéal les *Leishmania* se présentent avec une morphologie normale, sans déformation, à la différence de ce qui existe souvent avec les frottis dermiques. Ceci n'est pas le moindre avantage que l'on puisse reconnaître à la recherche des *Leishmania* dans la matrice unguéale.

Technique de la confection du frottis unguéal

Pour effectuer un frottis à partir de la matrice de l'ongle, on doit procéder par effraction et s'efforcer de ne recueillir que de la sérosité unguéale à l'exclusion du sang. Pour cela, avec un instrument parfaitement tranchant (forts ciseaux, ou mieux, costotome de petit modèle) on sectionne l'ongle (2). Il faut en général opérer prudemment et effectuer plusieurs sections, fragments par fragments, de la pointe vers la base de l'ongle, de manière à pratiquer une section juste au niveau de la terminaison de la matrice dans le cornet unguéal. Dans certains cas, la sérosité sourd spontanément, sinon il suffit d'exercer une pression modérée à l'extrémité proximale afin d'obtenir la quantité suffisante pour effectuer un frottis. Lorsque, à la place de la sérosité, on obtient du sang, il est inutile d'effectuer le prélèvement, car la recherche des *Leishmania* serait beaucoup trop laborieuse. Sur les chiens dont les ongles sont dépigmentés, on peut voir par transparence la matrice unguéale ; dans ces cas on peut effectuer d'emblée la section au lieu d'élection.

Correctement effectués, ces frottis ne contiennent que très peu de sang, quelques cellules de la matrice unguéale, et des *Leishmania*. Dans de nombreux champs, celles-ci sont les seuls éléments figurés que l'on rencontre. Nous devons cependant signaler que dans certains cas, en particulier chez les chiens dont les ongles sont très longs et creusés à leur face inférieure d'une sorte de cavité longi-

(1) Nous avons signalé ailleurs que la ponction sternale offrait moins d'intérêt chez le chien que chez l'homme, quoiqu'en pensent certains auteurs. Nous l'avons pratiquée systématiquement et nous avons constaté que le parasitisme y était souvent inférieur à celui des organes internes. En outre, la technique de la ponction sternale n'est ni plus simple, ni plus rapide que celle d'un organe interne (foie, rate, ganglion).

(2) Il est contre-indiqué d'effectuer un prélèvement sur les ergots qui, en général, ne présentent pas la même vitalité que les ongles des doigts.

tudinale, on observe sur les frottis un véritable feutrage de spirochètes et même d'associations fuso-spirillaires. Cette constatation est intéressante en ce sens qu'elle peut expliquer l'origine de certaines associations fuso-spirillaires rencontrées au niveau de lésions leishmaniennes cutanées ou muqueuses et que nous avons antérieurement signalée avec L. PARROT.

Elle est aussi à rapprocher du fait que des spirochètes ont été trouvés dans les lésions podales des moutons atteints de piétin.

En résumé, nos recherches nous ont permis d'établir les faits suivants :

1° Les *Leishmania* sont constamment présentes dans l'épithélium sous-unguéal des chiens atteints de leishmaniose générale.

2° Cette constatation démontre, comme nous l'avions déjà écrit en 1935, que le développement anormal des ongles chez les chiens infectés de leishmaniose est provoqué par l'excitation de la matrice unguéale que détermine à ce niveau la présence de *Leishmania*.

3° Ces faits constituent un nouvel élément (après ceux concernant l'infection de la peau, du poumon et des centres nerveux) permettant d'affirmer le caractère général de l'infection dans la leishmaniose du chien.

4° La constance de l'infection au niveau de l'ongle fournit un nouveau moyen de diagnostic par la recherche directe du parasite. Ce moyen donne des renseignements au moins aussi sûrs que ceux procurés par les autres modes de prélèvements : biopsie cutanée, ponctions de foie, de rate, de ganglion, de moelle sternale. Il possède sur ces derniers l'avantage d'être entièrement « externe », de n'exposer à aucun accident traumatique ou septique, de ne pas déprécier l'animal. Il est en quelque sorte automatique, puisqu'il faut nécessairement opérer la parure des ongles trop longs, des chiens infectés. Il peut d'autre part être renouvelé très souvent puisque le chien possède 5 doigts aux membres antérieurs et 4 aux postérieurs.

Institut Pasteur d'Algérie.

Discussion.

PROF. PITTALUGA. — La communication de M. LESTOQUARD me donne l'occasion de faire part à la Société de Pathologie Exotique de quelques observations que nous avons poursuivies depuis longtemps à Madrid sur la leishmaniose canine. Un de mes collaborateurs, en particulier le Docteur RIVERA, a publié en 1935, dans ma Revue *Medicina de los Paises Calidos*, un travail où l'on trouvera les résultats de l'étude de près de 700 chiens des rues, biopsiés ou

autopsiés pendant deux ans consécutifs (1933-1935) à Madrid. On connaissait l'existence, surtout dans la banlieue de Madrid, de foyers multiples de leishmaniose viscérale des enfants. On en a décrit à peu près 150 cas. Or, sur l'ensemble des chiens examinés, nous avons trouvé une moyenne de 6,7 o/o de porteurs de *Leishmania.* Il s'agit donc d'un pourcentage élevé. Mais ce qu'il est intéressant de mettre en relief, ce sont nos observations sur la présence constante de grandes quantités de parasites dans les histiocytes et les cellules réticulaires du derme apparemment sain des chiens infectés. L'infection expérimentale démontre que cette invasion du parasite dans les cellules mésenchymateuses du derme (on peut dire : dans le secteur dermique du système réticulo-endothélial) s'avère à partir seulement d'un certain moment après la période d'incubation. Les chiens des rues, contaminés, présentent en général quelques symptômes cliniques, dont les plus importants pour l'orientation diagnostique sont peut-être les lésions dystrophiques de la peau. Ces lésions sont bien des fois compliquées par des infections bactériennes secondaires, elles donnent des ulcérations, des eschares, etc. Or ce n'est pas dans ce type de lésions que l'on trouve — au moins dans notre expérience — le plus fréquemment des *Leishmania* caractéristiques dans les histiocytes et dans les macrophages de la peau. Il faut racler aux alentours et dans la profondeur des lésions pour trouver des territoires cellulaires parasités. Au contraire, on est bientôt frappé par le fait que si l'on poursuit l'observation, soit à la biopsie, soit à l'autopsie, dans des territoires apparemment sains de la peau, même à grande distance des lésions cutanées, on trouve le derme bourré de protozoaires (*Leishmania*) endocellulaires. L'examen (biopsie) de la peau saine est donc suffisant dans une grande majorité des cas, pour donner la preuve microbiologique de l'existence d'une leishmaniose chez le chien.

OBSERVATIONS SUR LA LEISHMANIOSE CANINE MÉDITERRANÉENNE

Par Ch. JOYEUX et J. SAUTET (1)

Dans une précédente note (2), nous avons eu l'occasion de signaler la présence de *Leishmania* chez les poux d'un chien atteint

(1) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène coloniales de Marseille, le 1er juin 1938.
(2) Société de Médecine de Marseille, 16 février 1938.

de leishmaniose. Il nous semble intéressant de publier, avec plus de détails, l'observation de cet animal, en y ajoutant quelques faits nouveaux.

6 janvier 1938. — Un chien adulte ne présentant pas de signes cliniques de leishmaniose, avec état général assez bon, est examiné au laboratoire. Les frottis dermiques, prélevés en divers points du corps, montrent des *Leishmania* en abondance. Il est piqué par 12 *Triatoma infestans* (Kluge) et 200 larves hexapodes environ de *Rhipicephalus sanguineus* (Lat.), tous éclos dans nos élevages. La dissection en série de ces arthropodes, faite ultérieurement, n'a montré aucune forme évolutive de *Leishmania*, bien qu'ils se soient gorgés de sang.

31 janvier. — Les frottis dermiques montrent encore des *Leishmania.*

5 février. — Même constatation. On remarque que le chien héberge de nombreux poux : *Linognathus piliferus* (Burmeister). La dissection de ces insectes montre que 3 sur 5 hébergent en abondance dans leur tube digestif, soit des *Leishmania*, soit des formes flagellées. On constate des formes de division simple, attestant une multiplication du parasite. Il n'existe pas de kystes.

Les jours suivants, les frottis dermiques sont moins riches en parasites.

En même temps, le pourcentage des poux parasités diminue : 3 sur 12, puis 1 sur 12.

12 février. — On ne trouve plus de *Leishmania* dans le derme ; une vingtaine de poux sont indemnes.

10 mars. — Nouvelle poussée de *Leishmania* dans le derme. 10 parasites dans une très faible quantité de sérosité prélevée à la face externe de l'oreille.

11 mars. — Diminution des parasites dermiques. Une quantité de sérosité sensiblement équivalente à celle de la veille, prise au même endroit, ne montre plus que 3 *Leishmania* sur deux préparations. Un autre frottis, prélevé à la partie postérieure du cou, qui semble un endroit de prédilection pour les poux, est entièrement négatif. 32 *L. piliferus* sont disséqués. L'un montre de très nombreuses formes flagellées ; un autre, une seule *Leishmania.*

12 mars. — Frottis dermiques (oreille et cou) négatifs.

14 mars. — Frottis dermique de l'oreille négatif. 5 *Leishmania* dans le frottis du cou.

17 mars. — Frottis dermique du cou montrant 3 *Leishmania*. 1 pou sur 10 héberge des formes flagellées dans son intestin.

18 mars. — Même proportion : 1 pou sur 10 héberge encore des *Leishmania.*

19 mars. — 2 frottis dermiques du cou négatifs. 10 poux négatifs.

22 mars. — 2 frottis dermiques du cou négatifs.

25 mars. — 2 frottis dermiques du cou négatifs. 20 poux négatifs.

A partir de ce moment, l'animal commence à montrer des signes nets de leishmaniose : amaigrissement, lésions oculaires, croissance des griffes. La dermatite furfuracée apparaît et coïncide avec une raréfaction des poux, qui deviennent de plus en plus difficiles à trouver, à mesure que les lésions cutanées s'accentuent.

5 avril. — Frottis dermiques du cou : une seule forme *Leishmania* sur 3 préparations. Poux assez rares.

14 avril. — 2 *Leishmania* sur 3 préparations de frottis dermiques du cou. Poux rares.

22 avril. — 3 *Leishmania* sur 3 frottis dermiques du cou. Plus de poux. On récolte 10 *Rhipicephalus sanguineus* ayant envahi spontanément le chien. Tous négatifs.

3 mai. — 3 frottis dermiques du cou négatifs. Cependant une biopsie, faite à ce niveau, montre encore des *Leishmania* dans les coupes. Plus de poux.

A ce moment la maladie a évolué, le chien présente les signes cliniques d'une leishmaniose grave. Il est sacrifié. On ne récolte plus aucun pou. L'examen des organes, fixés et coupés, montre qu'il s'agit d'une affection généralisée. On trouve des *Leishmania* dans la peau, la muqueuse nasale, les ganglions mésentériques, la rate, la moelle osseuse, le myocarde, le rein, le foie, le poumon, le gros intestin, l'intestin grêle.

Les localisations cutanées, en raison de leur importance épidémiologique, nous intéressent particulièrement. Les *Leishmania* sont situées dans le derme, le plus souvent incluses dans les histiocytes. Elles s'avancent jusque dans le corps papillaire, mais ne semblent pas s'engager dans la couche de Malpighi. Ces constatations ont d'ailleurs déjà été faites par de nombreux auteurs, tant à propos de la leishmaniose canine ou expérimentale des rongeurs, que dans les complications cutanées tardives du kala-azar hindou. Il est à remarquer que, dans un cas (3 mai), la biopsie nous a montré des *Leishmania* en coupe, tandis que nous n'en avions pas vu sur les frottis dermiques.

Nous avons aussi fait observer ci-dessus que les poux semblent disparaître, à mesure que la dermatite furfuracée se développe. On peut l'expliquer en disant que la trompe de l'insecte pénètre difficilement à travers une peau recouverte de squames, d'où impossibilité pour lui de prendre sa nourriture sanguine.

Nous avons tenté la transmission des formes flagellées à de jeunes chiens par diverses voies : inoculation du broyat de poux parasités dans le péritoine, par scarifications cutanées, dans les culs-de-sac conjonctivaux, absorption de ce broyat par voie buccale. Jusqu'à présent nos animaux sont restés indemnes, la plupart ont malheureusement succombé à la maladie des jeunes chiens avant que l'on ait pu constater des résultats.

Conclusion

En observant une leishmaniose canine dès le début de la maladie, nous avons constaté la présence de *Leishmania* dans les frottis dermiques. Ces parasites ont été vus également, soit sous forme

Leishmania, simple ou en voie de division, soit sous forme flagellée, dans le tube digestif des poux du chien : *Linognathus piliferus* (Burm.).

Il existe un parallélisme entre les variations de fréquence des parasites, dans le derme du chien et l'intestin du pou ; nous n'avons jamais observé de kystes chez ce dernier. Ces faits sembleraient indiquer que les parasites du chien sont bien en relation avec ceux du pou et qu'il ne s'agit pas d'un flagellé propre à l'insecte. Cependant nous croyons prudent de ne pas exclure cette éventualité et de ne pas conclure prématurément au rôle d'hôte intermédiaire joué par *Linognathus piliferus* dans la leishmaniose canine.

Les poux ont disparu lorsque s'est installée la dermatite furfuracée.

Institut de Médecine et de Pharmacie coloniales de Marseille, Laboratoire de Parasitologie.

LE NOVARSÉNOBENZOL DANS LE TRAITEMENT DE LA DOURINE

Par Mlle G. CORDIER et J. MÉNAGER

Le novarsénobenzol, à doses massives, préconisé par Ciuca dans le traitement de la dourine, a donné entre nos mains des résultats excellents, sur un baudet et des lapins atteints de cette trypanosomiase.

Le but de cette note est seulement de signaler à l'attention des cliniciens les effets vraiment remarquables du néosalvarsan et d'établir un parallèle entre le comportement des baudets pyrénéens à l'égard, d'une part, de cette médication, d'autre part, du naganol.

Nous avons souligné (1) la sensibilité au naganol des baudets importés, de race pyrénéenne : à la suite de l'inoculation soit intraveineuse, soit intramusculaire de doses variant de 2 à 3 g., les animaux présentent déjà, après quelques heures, des troubles de circulation sous la forme d'une vaso-dilatation avec comme conséquences des œdèmes, de la fourbure, etc.

Une deuxième injection de Bayer 205, répétée 8 jours plus tard, accentue généralement les symptômes ; des cas de morts ont même été imputés au médicament.

(1) G. Cordier, J. Ménager. De l'emploi du Naganol dans le traitement préventif de la dourine chez les baudets étalons. *Bull. Soc. Pathologie Exotique*, no 3, 1933, p. 784.

Par contre, le novarsénobenzol en solution au 1/10, à la dose de 4 g. de produit actif par 100 kg. de poids vif, prescrit sous la forme de deux injections intraveineuses, pratiquées exactement à 24 heures d'intervalle, n'a entraîné aucune manifestation, exception faite d'une légère élévation de température et d'une diminution momentanée de l'appétit.

Le premier essai de thérapeutique préventive réalisé d'après ces données a été appliqué à un petit âne du pays, sans autre préjudice qu'un léger essoufflement. Le deuxième essai était réservé à un baudet pyrénéen « Tieso » porteur de chéloïdes (habronémose), en très mauvais état général, d'un poids de 300 kg.

Le 15 septembre au matin, l'animal, laissé à la diète depuis la veille au soir, reçoit dans la veine 120 cm^3 de la solution arsenicale, soit 12 g. de novarsénobenzol ; la durée de l'injection est de 5 minutes. L'inoculation est très bien supportée.

Le lendemain, 16 septembre, à la même heure, l'injection est répétée exactement dans les mêmes conditions sans réaction apparente ; le 17 l'appétit est légèrement diminué, le thermomètre accuse 39°2. Le 18 le baudet a repris son aspect normal.

Cas du baudet pyrénéen « Miguel », douriné

Il s'agit d'un baudet en station dans la région du Kef, suspecté de dourine le 17 juin 1937 par le docteur-vétérinaire Gauvin qui procède le même jour à une prise de sang et à l'inoculation immédiate de ce liquide sanguin au lapin H_{50} (150 cm^3 injectés dans le péritoine, 3 à 4 cm^3 dans la vaginale).

Le 24 juillet suivant, des trypanosomes sont mis en évidence dans les lésions cutanées apparues quelques jours plus tôt chez le lapin H_{50}, tenu en observation au laboratoire depuis le 19 du mois précédent. 20 cm^3 de sang, prélevé par ponction cardiaque sur ce petit rongeur, sont aussitôt inoculés sous la peau et dans le péritoine d'un second lapin I_{91} chez lequel, 4 semaines plus tard, la dourine sera confirmée cliniquement et microscopiquement.

Le baudet Miguel est à son tour confié au laboratoire le 20 juillet 1937.

Son aspect est bien celui d'un animal douriné : plaques, léger fléchissement intermittent de l'arrière-main, émaciation, tendance aux œdèmes, etc...

Il est toutefois intéressant de faire remarquer que, de tous les moyens de diagnostic mis en œuvre à plusieurs reprises, seule l'inoculation au lapin de sang du baudet, à la fois par voie intrapéritonéale (100 à 150 cm^3) et par voie intravaginale (2 à 3 cm^3), s'est révélée comme le procédé le plus constant et le plus régulier. Ainsi, le 7 août, il a été effectué simultanément ;

1° Des examens microscopiques directs de sang ;

2° Des examens microscopiques de sérosités provenant, les unes des scarifications de plaques, les autres de curetage de l'urètre ;

3° Une ponction lombaire avec inoculation consécutive intravaginale de

liquide céphalo-rachidien à 1 rat blanc (1 cm³) et à 2 lapins (I_{82}, I_{83}, 2 cm³ à chacun);

4° Une prise de sang avec inoculation immédiate au lapin I_{86}.

Tous les résultats des examens et des transmissions ont été négatifs, sauf en ce qui concerne le dernier sujet I_{86} qui a été reconnu douriné avec présence de trypanosomes dans les sérosités des lésions cutanées testiculaires, le 22 septembre.

Le 20 septembre, Miguel déjà nettement marqué par la maladie est traité pour la première fois au novarsénobenzol (13 g. dans 130 cm³ d'eau distillée) par voie veineuse (durée de l'injection 6 minutes). Avant le traitement, une transmission expérimentale est effectuée dans les conditions habituelles sur le lapin I_{88}, à l'aide de 150 cm³ de sang.

Le lendemain, soit le 21 septembre, la même dose de solution arsénicale est inoculée, selon un protocole identique.

Au moment de procéder à cette seconde injection, 150 cm³ de sang sont prélevés sur le baudet Miguel et injectés dans le péritoine du lapin I_{92}.

La médication au novarsénobenzol n'a provoqué aucune réaction apparente. La température a oscillé entre 38° et 39°2 au cours des deux journées du traitement ainsi que pendant les deux jours qui ont suivi. Le malade n'a fait l'objet d'aucun changement de régime à l'exception de deux promenades journalières d'une demi-heure chacune, instituées à partir du 21 septembre et d'un essai de travail à la herse entrepris courant octobre.

A la suite du traitement, l'état clinique de Miguel s'est rapidement modifié, les plaques ont disparu ainsi que la faiblesse de l'arrière-main.

Par ailleurs il semble que déjà la première injection de novarsénobenzol du 20 septembre ait stérilisé l'organisme puisque les diverses inoculations de sang au lapin, les 21 septembre, 14 octobre, 20 décembre, 21 février, 23 mars, n'ont entraîné aucune réaction chez nos petits sujets de laboratoire.

Chez le lapin :

Le lapin I_{86} infecté le 7 août 1937 à l'aide du sang Miguel fournit, le 23 septembre, une sérosité très riche en trypanosomes, recueillie dans l'œdème testiculaire.

Trois lapins neufs reçoivent chacun dans la gaine vaginale 1/10 de centimètre cube de cette sérosité ; le premier I_{95} est traité aussitôt au novarsénobenzol à raison de 4 cg. de ce produit par kilo de poids vif, en solution au 1/10 par voie veineuse.

Le second I_{93} sera traité curativement.

Le troisième I_{94} servira de témoin.

A la suite de ces injections, le lapin I_{95} n'a jamais été reconnu atteint de dourine ; le lapin I_{93}, chez lequel une réaction testiculaire était apparue 6 jours plus tard, était porteur de trypanosomes le 15 octobre. Sur cet animal la maladie a évolué durant plusieurs mois ; à la date du 29 janvier l'importance des lésions cutanées dorsales incitait à un essai de thérapeutique. L'emploi du néosalvarsan à la dose de 4 cg. par kilo de poids vif les 29 et 31 janvier avait pour effet d'entraîner rapidement une amélioration générale et de faire disparaître les parasites.

Le lapin I_{94} mourait le 24 octobre ; toutefois, chez cet animal, le contrôle microscopique n'avait jamais été positif.

Forts des observations du passé en matière de dourine où nous avons vu des chevaux, apparemment guéris, présenter des rechutes parfois après quelques mois, nous ne nous croyons pas encore autorisés, malgré l'intérêt de toutes ces observations, à parler de guérison définitive. Toutefois, en attendant la preuve de l'efficacité absolue du novarsénobenzol dans le traitement de la dourine des équidés, il est incontestable que cette substance présente, sur tous les produits utilisés jusqu'à ce jour, une supériorité marquée, du fait :

1° de son utilisation limitée à deux injections ;

2° de l'innocuité de celles-ci ;

3° de la stérilisation immédiate du sang qui suit déjà la première injection.

Laboratoires de l'Institut Arloing, Tunis.

ÉLEVAGE EN SÉRIE (CINQ GÉNÉRATIONS) D'UN STEGOMYIA DE JAVA : *AEDES ANNANDALEI* THEOBALD

Par Maurice MATHIS

Le nombre des espèces culicidiennes élevées en série au laboratoire est relativement restreint ; dans la grande famille des Stégomyia on n'en a élevé que deux espèces d'une façon courante : l'*Aëdes aegypti* et l'*Aëdes albopictus*, nous citerons pour mémoire l'*Aëdes geniculatus* et l'*Aëdes mariæ* (variété *desbansi*).

Le Stégomyia qui fait l'objet de cette note, est répandu dans toute la zone intertropicale, aux Indes anglaises, en Indochine, aux Indes néerlandaises, la chaleur lui semble moins nécessaire qu'aux autres Aëdinés du groupe puisqu'on le trouve jusqu'à une altitude de 1.100 m. (1). Contrairement à l'*Aëdes aegypti* qui est un hôte des maisons, recherchant la présence de l'Homme, l'*Aëdes annandalei* vit exclusivement dans les régions forestières, où il pique avec une grande voracité, dès la tombée de la nuit. A 50 m. des sous-bois, les maisons ne reçoivent jamais la visite d'un seul moustique de cette espèce. Cette observation, faite dans les conditions naturelles est en rapport, semble-t-il, avec la très grande sensibilité de cette espèce au degré hygrométrique ; au laboratoire dès que la vapeur d'eau n'est pas à saturation, l'*Aëdes annandalei* succombe en quelques heures. Cette espèce est moins résistante et moins féconde que l'*Aëdes aegypti*.

Grâce à l'aimable obligeance de M. J. Bonne-Wepster, nous avons pu recevoir à Paris, quelques œufs vivants de cette petite espèce et entreprendre son étude biologique.

I. Origine de la souche. — Le 26 novembre 1937, nous recevons dans une lettre transportée de Java à Paris, par avion (postée le 17 novembre 1937), quelques œufs d'*Aëdes annandalei*; immédiatement nous mettons les œufs dans de l'eau à la température de 24° C. Les premières éclosions commencèrent seulement le 28 novembre, soit après 48 heures; les autres éclosions eurent lieu les jours suivants. Nous avons isolé les larves au fur et à mesure de leur éclosion et le 8 décembre, nous avions à notre disposition une vingtaine d'adultes. Ces moustiques sont d'un tiers plus petit que nos *A. aegypti*, pour les emprisonner il faut donc se servir d'un tulle à mailles plus serrées. Ils profitent pour s'échapper des moindres trous et ce fait a été très bien observé par J. Bonne-Wepter et S. L. Brug.

Quatre femelles sont mises à piquer sur l'homme, le 12 décembre; le 14 décembre une seule des quatre femelles, consent à piquer une deuxième fois. Elle est isolée et ne pond qu'une vingtaine d'œufs. Les autres femelles, sans avoir pondu, meurent les jours suivants, à cause probablement de la trop grande sécheresse de l'atmosphère de l'étuve.

A partir des larves issues de cette seule femelle, nous avons constitué notre élevage, en augmentant à chaque génération le nombre des moustiques.

Nous résumons dans le tableau suivant, les durées de développement de nos différentes générations, la température a oscillé aux environs de 20 à 25° C., en atmosphère surchargée de vapeur d'eau par des linges mouillés et renouvelés plusieurs fois par jour :

	Eclosion des œufs	Nymphose	Adultes	Premier repas de sang	Ponte
Génération souche	28 nov. 1937	5 et 6 déc. 8-9 jours	7 et 8 déc. 10-12 jours	12 déc. 15 jours	16 déc. 19 jours
Première génération . . .	22 déc. 1937	31 déc. 9 jours	3 et 4 janv 12-13 jours	10 janv. 18-19 jours	14 janv. 23 jours
Deuxième génération . . .	31 janv. 1938	10 février 10 jours	12 et 13 fév 12-13 jours	21 février 21 jours	24 février 24 jours
Troisième génération . . .	17 mars 1938	26 mars 9 jours	28 et 29 mars 10-11 jours	3 avril 14-15 jours	7 avril 18-19 jours
Quatrième génération . . .	10 avril 1938	20 et 21 avril 10-11 jours	23 et 24 avril 13-14 jours	30 avril 20 jours	4-5 mai 24-25 jours
Moyenne. .	»	10 jours	12 jours	16 jours	20 jours

II. NOURRITURE ET DÉVELOPPEMENT DES LARVES. — Les auteurs qui ont recueilli les larves de cette espèce dans la nature l'ont signalé dans des trous d'arbres, des tiges de bambous [BOREL (2)]; nous avons donc donné à nos larves des débris végétaux broyés : feuilles de trèfles, de laitues. Les larves sont très fragiles et ne se développent pas dans une eau envahie par les bactéries de la putréfaction, il faut donc les changer d'eau tous les jours en les faisant passer dans un bain de lavage d'eau pure, mise à la température de l'étuve. Au quatrième âge, nous ajoutons de la poudre de sang, du biscuit de chien (procédé dû aux Entomologistes anglais et adopté par E. BRUMPT pour les élevages de Stégomyia).

III. MÉTAMORPHOSE. — Elle est comparable à celle des autres Aëdinés ; les mâles apparaissent toujours les premiers.

IV. ADULTES. ACCOUPLEMENT. — Sans entrer dans le détail de la morphologie, nous signalerons que la caractéristique de l'espèce est une lunule d'un blanc-argent sur la partie antérieure du thorax. L'observation de ce détail, à l'œil nu, permettra la différenciation immédiate de cette espèce avec les deux autres que nous élevons au laboratoire ; cette lunule est en effet remplacée par une lyre chez l'*Aëdes aegypti*, une simple ligne blanche pour l'*Aëdes albopictus*.

Le 8 décembre 1937, quelques heures après la métamorphose de nos premiers adultes, nous avons observé plusieurs copulations. Les mâles de cette espèce se comportent comme ceux de l'*A. aegypti*, placés dans un terrarrium Roubaud (0 m. 40 × 0 m. 40 × 0 m. 50). En général toutes nos femelles furent fécondées, les œufs pondus n'éclosent pas tous, ce qui ne signifie pas qu'ils soient stériles, des études plus complètes demanderaient à être effectuées, en suivant les règles très précises qu'a données E. ROUBAUD pour l'*Aëdes aegypti* (3).

V. MENSURATION DES ŒUFS. — Les œufs d'*A. annandalei* pondus blanchâtres deviennent noirs dans les heures qui suivent. De taille inférieure à ceux de l'*A. aegypti*, ils mesurent exactement : 0 mm. 507 de longueur sur 0 mm. 013 de large. Nous rappellerons que ceux d'*A. aegypti* mesurent 0 mm. 624 sur 0 mm. 018.

Les larves sont formées dans les 48 heures qui suivent le dépôt des œufs à la surface de l'eau ; en général 30 à 60 0/0 des œufs peuvent éclore dans la semaine qui suit la ponte.

VI. RÉSISTANCE DES ŒUFS A LA DESSICCATION. — Les œufs d'*Aëdes annandalei* peuvent résister plusieurs semaines à la dessiccation.

Voici une série d'expériences comparables : œufs pondus sur du coton humide, conservés à sec et remis dans de l'eau à 24-26° C., riche en matières organiques.

a) Œufs envoyés par J. Bonne-Wepster le 17 novembre 1937. Mis à éclore le 26 novembre. Eclosion le 28 novembre soit en 48 heures : 22 larves sur 50 œufs, 50 o/o.

b) Œufs pondus le 16 décembre 1937. Première génération. Mis à éclore le 22 (6 jours), Eclosion le 23 soit en 24 heures : 17 larves sur 22 œufs, 80 o/o.

c) Œufs pondus le 15 janvier 1938 Deuxième génération. Mis à éclore le 31 janvier (16 jours). Eclosion le 1er février soit en 24 heures : 120 larves sur 200 œufs, 60 o/o.

d) Œufs pondus le 24 février 1938. Troisième génération. Mis à éclore le 17 mars (21 jours). Eclosion le 18 mars : pourcentage non effectué.

e) Œufs pondus le 24 janvier 1938. Première génération. Mis à éclore le 9 avril 1938 (75 jours. Eclosion le 11 avril soit en 48 heures : 38 larves sur 70 œufs, 55 o/o.

Nous n'avons pas étudié le comportement des œufs non éclos après 48 heures.

VII. Longévité des adultes. — Au cours de nos différentes générations, nous avons pu conserver les adultes femelles gorgées de sang et nourries entre temps d'eau sucrée, une vingtaine de jours en moyenne. Les mâles, nourris d'eau sucrée, succombent quelques jours plus tôt. Cette espèce est beaucoup plus délicate que l'*A. aegypti*, mais il est probable, qu'avec des conditions de température et de degré hygrométrique rigoureusement constants (ce que nous n'avons pas pu obtenir, faute de matériel), on arrive à conserver les adultes vivants plusieurs semaines, et les faire gorger de sang à plusieurs reprises.

VIII. Fécondité des femelles. — On sait que chez les Moustiques, la fécondité est liée à deux facteurs : nutrition des larves (4), nature du sang ingéré par les adultes (5-6-7) ; dans les conditions de notre expérimentation, nutrition variée à base de débris végétaux et sang humain, nous avons obtenu pour quatre femelles du même lot, ayant évolué dans le même temps, un total de 294 œufs, soit une moyenne de 73,5 par femelle. Ces moyennes pourront certainement être dépassées avec de meilleures conditions d'élevage, ainsi que nous avons pu le montrer pour l'*Aëdes aegypti* (6). Pour cette espèce, en effet, on est passé successivement de :

100 œufs.	Goeldi, 1903.
144 œufs.	Marchoux, Simond et Salimbeni, 1906.
750 œufs.	Fielding, 1919.
1.360 œufs.	Mathis, 1934.

Conclusions

En résumé, nous avons pu obtenir en série (5 générations), l'élevage de l'*Aëdes annandalei*, moustique vivant dans les zones forestières des régions intertropicales. Les caractéristiques biologiques de cet insecte dans les conditions expérimentales sont les suivantes :

— développement larvaire en 10 à 12 jours, à une température de 24-26° C.

— durée de la nymphose 48 heures.

— le premier repas de sang est effectué 4 à 5 jours après la métamorphose. Ce repas peut être pris sur l'homme et sur le cobaye, avec une préférence marquée pour l'espèce humaine.

— les premiers œufs sont pondus 4 à 5 jours après le repas de sang.

— l'accouplement des adultes peut se faire dans de petites cages.

— la fécondité des femelles est d'environ 75 œufs.

— la durée de vie des adultes est d'environ un mois, dans les conditions de nos expériences.

Bibliographie

1. J. Bonne-Wepster and S. L. Brug. — *The subgenus Stegomyia in Netherland India*, avril 1932, G. Kolff and C°, Batavia C.
2. E. Borel. — *Les Moustiques de la Cochinchine et du Sud-Annam*, 1930, Masson et Cie, éditeurs.
3. E. Roubaud. — Recherches biologiques sur le moustique de la fièvre jaune. *Ann. Inst. Pasteur*, sept. 1929, t. XLIII, p. 1093.
4. E. Roubaud. — Essai synthétique sur la vie du moustique commun. *Ann. Sc. natur. Zoologie*, juillet 1933, t. X, série 16, fasc. 1.
5. Maurice Mathis. — Sur la nutrition sanguine et la fécondité du Stégomyia : *A. ægypti. Bull. Soc. Path. exot.*, 1935, t. XXVIII, p. 231.
6. Maurice Mathis. — Biologie du *Culex fatigans* de Dakar, élevé en série au laboratoire. *Idem.*, 1935, t. XXVIII, p. 577.
7. Maurice Mathis. — Agressivité et pontes comparées du moustique de la fièvre jaune. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXV, avril 1934.
8. Des œufs d'*Ædes annandalei* d'origine Java ont été envoyés par M. S. L. Brug à M. le professeur E. Roubaud il y a environ cinq ans. Un élevage du moustique a pu être conservé en état actif pendant plus d'une année à l'Insectarium de l'Institut Pasteur, mais les particularités évolutives de cette espèce n'ont pas été étudiées spécialement (Communication orale de M. le professeur E. Roubaud).

Institut Pasteur
Service de M. le professeur E. Roubaud.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA BILHARZIOSE DANS LA RÉGION DES MATMATA

(Prospection de l'Oued Djir).

Par Ch. ANDERSON

La mise en état de défense du Sud-Tunisien a attiré l'attention des autorités militaires sur les problèmes d'épidémiologie particuliers à cette région. La bilharziose figure au premier plan des préoccupations actuelles. Il n'y va pas seulement d'une question de responsabilité morale car l'incidence des faits est souvent telle qu'ils risquent d'entraîner des conséquences d'ordre matériel. On sait que les Anglais en ont fait l'expérience en Egypte et c'est d'ailleurs — il n'est pas inutile de le rappeler en passant — à l'importance des responsabilités engagées que sont dus, pour une part, les remarquables travaux de Leiper. Si nos connaissances sur le sujet sont assez avancées pour l'ensemble de la Tunisie, il existe encore, certes, quelques points particuliers à tirer au clair, bien qu'on n'en saurait attendre que des renseignements d'ordre complémentaire. C'est ainsi que la région du massif des Matmata a posé pendant longtemps quelques petites énigmes, pour la plupart résolues aujourd'hui, et il a fallu les dernières mesures prises par le Haut Commandement pour ramener l'attention sur elles. Les « nouvelles conditions artificielles de peuplement » qui ont été imposées à tout ce territoire viennent en effet, entre autres, ranimer ce problème latent de la bilharziose (1), vu l'urgence des mesures qu'il convient de prendre pour l'éviter, sinon l'enrayer, en tenant compte des facteurs propres à la région. Et, précisément avant de les envisager, peut-il être utile de rappeler les recherches qui ont été entreprises dans ce but depuis un certain nombre d'années. C'est ce que je me propose de faire maintenant ici (2).

Le « pays des Matmata » (Djebel, Demmer, Monts des Ksour) désigne un vaste massif montagneux qui s'étend au Sud-Ouest de la route Gabès-Médenine, habité par des populations de race berbère (3). Les points d'eau y sont rares, la sécheresse redoutable.

(1) On se rappelle que le même problème s'était posé pour la Corse, il y a quelques années, lors de l'envoi de bataillons Sénégalais.

(2) Cette note fera l'objet d'un développement plus complet dans les *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis* en collaboration avec les docteurs Broc et Caruana pour la partie clinique.

(3) Les cartes seront publiées dans les *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*.

Des citernes suppléent à l'absence de puits et de sources et, presque à lui seul, l'Oued Djir qui coule au gré des orages et des crues affluentes apporte à la région le secours de ses eaux bienfaisantes. Ce sont les rapports des médecins militaires chargés du poste des Affaires Indigènes qui sont à l'origine de nos connaissances sur l'existence même de l'infection bilharzienne dans cette contrée. Pendant longtemps, comme partout d'ailleurs, la clef du problème resta mystérieuse jusqu'à la notion du cycle évolutif comprenant le mollusque hôte. Ce n'est donc qu'après la découverte du *Bullinus* responsable dans les autres régions infectées de la Régence (1) que l'on s'orienta vers sa recherche dans les points d'eau de la région. J'inaugurai les recherches en 1926. Il me fallut attendre 1928 pour prospecter dans des conditions satisfaisantes — grâce à la complaisance et à la parfaite connaissance du terrain de MM. les Officiers des Affaires Indigènes à qui je tiens à rendre hommage — l'Oued Djir, point de convergence de tous les soupçons. Ce n'est qu'en 1930 que je découvris quelques cadavres de bullins sans pouvoir rencontrer d'exemplaires vivants (*Bullinus contortus*).

Schématiquement, l'Oued Djir voit sa pente générale naturelle coupée en tronçons, séparés par des chutes minuscules, tel un escalier étiré dont les marches ici seraient constituées par des tables rocailleuses semées de « trous d'eau » (gueltas) pénibles d'accès et constituant autant de poches-pièges comme je l'ai vu par la suite. C'est au pied d'une des chutes-miniatures et dans la rigole d'affouillement que j'ai trouvé mes premières coquilles. Il était logique de penser qu'elles se trouvaient en cet endroit pour y avoir été entraînées par le courant. Ce n'était qu'une demi vérité. Il me fallut attendre une période de pluies pour me rendre compte que, si l'entraînement par les eaux jouait un rôle, ce n'était qu'un rôle d'ensemencement et que ces rigoles, et surtout les trous en bordure de l'Oued, constituaient en réalité les gîtes principaux. Les rigoles se desséchant rapidement à la saison chaude et pour une assez longue durée (8 mois pour la période considérée de ma prospection), ce sont les poches latérales qui jouent le rôle de réservoirs à bullins, perpétuant l'infestation de l'Oued qui roule par-dessus aux périodes de vives eaux.

C'est le Professeur Seurat, d'Alger, qui quelques années plus tard devait ramasser les premiers spécimens vivants, précisément dans une de ces poches déjà infructueusement prospectées par moi, mais plus ou moins explorables, voire accessibles, selon la hauteur des eaux, ce qui explique ici le succès ou l'insuccès des prospections,

(1) Pour l'étude du problème en Tunisie, v. les *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*.

les gîtes se trouvant en principe non au centre mais *sous* l'encorbellement du rebord de la cuvette. Il ne faut pas perdre de vue que la nature difficile du terrain jointe à l'opacité de l'eau saumâtre ne rendent pas l'opération très aisée. En période de vive eau on vient buter contre l'encorbellement et il faut savoir attendre une saison plus favorable ou avoir la chance de rencontrer des exemplaires accrochés aux herbes qui baignent dans l'eau ou flottent à sa surface, et encore faut-il qu'ils ne se laissent pas couler à pic dès vos premières tentatives, disparaissant dans la profondeur inaccessible de la poche. En cas d'assèchement total ce sont des coquilles mortes que l'on ramasse, mais on sait maintenant que certaines poches qui fonctionnent comme sources ne se tarissent pratiquement jamais. Comme je le disais plus haut, la vie propre de l'Oued se passe au-dessus, recouvrant le tout lorsqu'il roule en torrent.

Et la bilharziose? Il est à considérer que les habitants n'entrent en contact avec ces gîtes, et par conséquent ne doivent se contaminer à leur niveau, qu'en période de basses eaux soit directement, soit indirectement par les cercaires qui vivent encore dans l'eau puisée et ramenée au gourbi. Mais ces gîtes ne sont que les réservoirs primordiaux, les repaires à mollusques. Ce sont les réserves en quelque sorte occultes de la nature. En vérité, à côté d'eux, existent ou peuvent exister en plus les gîtes possibles, constitués par les sources vraies, connues et classées comme telles (certaines ne sont à vrai dire que des points de résurgence de certaines gueltas et en conséquence se tarissent assez vite). Ces sources sont aménagées, entretenues, nettoyées. Il convient de dire maintenant que, *chronologiquement*, c'était à leur niveau que j'avais amorcé ma série de prospections. Très vite, je les avais abandonnées, n'ayant rien trouvé. Ce fait était tout à l'honneur du Service du Bureau de Matmata : sa surveillance était parfaite, l'aménagement et l'entretien très soignés. A quoi faut-il attribuer les trouvailles faites depuis en ces endroits (1) ? La question risquerait de recevoir une réponse incorrecte si on perdait de vue que la sécheresse vraiment exceptionnelle amenant les gens et les bêtes à rechercher les moindres traces d'eau, l'autorité responsable a dû se montrer d'une rigueur moindre. Si, la surveillance se relâchant devant la misère sans cesse croissante, il en est résulté un peu de « confusion » dans l'entretien de ce qui subsistait des points d'eau, la faute en est à la nature qui en profita pour transformer, à nouveau, en gîtes, des lieux que le

(1) Ici encore il convient de ne pas attribuer à des particularités biologiques ce qui relève tout simplement des mesures prises. J'ai déjà signalé cette erreur possible à propos des curages effectués par des indigènes des Nefzaoua (V. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*).

travail de l'homme avait pratiquement neutralisés. Lors de mes premières prospections la contamination ne devait s'opérer que dans les points secondaires, non surveillés, cités plus haut. Depuis, les points contaminés en bullins et vraisemblablement en cercaires se sont multipliés.

Que conclure :

Il existe deux sortes de foyers possibles dans la région des Matmata :

a) les sources connues et aménagées ;

b) les points d'eau secondaires très dispersés, non aménagés et non surveillés.

Les mesures à prendre seront évidemment différentes selon qu'il s'agira de *a*) ou de *b*) quoiqu'elles relèvent des mêmes considérations générales.

Il faudra tout d'abord veiller au maintien de ce qui a déjà été réalisé pour l'aménagement, et l'améliorer si possible. Les points surveillés étant destinés à fournir de l'eau ils ne devront sous aucun prétexte servir à la baignade ou au lavage du linge sur place (1). L'eau devra être puisée et emportée, pour utilisation, à distance. L'idéal serait de pouvoir doter les sources de bassins annexes aménagés en filtres jumelés, pour les rotations. L'eau ne serait prélevée qu'à la sortie du système, sans préjuger de sa désinfection ultérieure supplémentaire. Si on ne peut édifier ces filtres il faudra répartir les sources en deux catégories : 1° Celles destinées à fournir l'eau de lavage et l'eau des bains (bains douches de préférence). 2° Celles destinées à fournir l'eau de boisson. L'entretien du premier groupe comporterait un traitement au sulfate de cuivre à l'action duquel les bullins sont très sensibles, le second groupe serait surtout curé et nettoyé à fond. Dans le premier cas l'eau, puisée et transportée, serait de plus traitée au crésol après un repos de 48 heures. Dans le second cas l'eau puisée serait laissée également en repos pendant 48 heures puis traitée selon un des procédés classiques d'épuration avant d'être consommée.

On pourra songer à introduire l'élevage des canards dans les

(1) Certains points qui, *a priori*, ne présentent rien de spécial, c'est-à-dire qui ont la même physionomie, d'aspect et de composition, que des gîtes parfois très voisins et qui n'offrent, en particulier, ni des eaux très courantes, ni des eaux franchement thermales, ni des eaux sulfureuses, sont réputés *non dangereux*. On en donne comme preuve que l'on n'y trouve pas de mollusques. Certes, mais précisément les bullins n'en sont absents que pour des raisons d'entretien, celui-ci étant d'autant plus parfait que ces points ont pour clientèle de baigneurs les agents chargés de la surveillance. Négligés, ils auraient tôt fait de se convertir à nouveau en gîtes. Croit-on, pour *la démonstration*, qu'il soit désirable de conseiller l'expérience ?

points d'eau permanents, calmes et abrités, qui peuvent s'y prêter. Par ailleurs, d'une façon générale, on évitera la pollution des sources et des canalisations par les hommes et les animaux (1). On repérera si possible tous les points d'eau secondaires. On en dressera la carte. Ils ne doivent pas être tellement nombreux. On faucardera, on interdira l'accès. On ne perdra pas de vue que toutes les mesures prises dans un secteur seront à prendre par principe dans les secteurs des bleds voisins. L'épidémiologiste responsable, en effet, comme on l'a déjà dit, ne peut faire état de subtilités biologiques que la Science lui a enseignées mais qui relèvent de la doctrine et non du domaine pratique, le seul qui compte quand il s'agit d'une lutte à mener à bien.

Pour terminer cette courte étude qui concerne spécialement l'origine de l'infection bilharzienne dans la région des Matmata, je ne citerai que pour mémoire les mesures d'ordre thérapeutique s'appliquant aux malades, encore qu'elles constituent un des aspects de la lutte à poursuivre, sans distinction entre l'intérêt civil et l'intérêt militaire.

Institut Pasteur de Tunis.

UN NOUVEAU CAS D'*HYMENOLEPIS DIMINUTA* CHEZ L'HOMME, AU MEXIQUE

Par J. BACIGALUPO et E. AGUIRRE PEQUENO

Les cas d'*Hymenolepis diminuta*, chez l'homme, sont relativement rares, à tel point que, dans la littérature mondiale, on peut en compter 100 environ.

Le cas que nous allons relater est le deuxième découvert à Mexico.

Le premier cas fut cité par J. H. SANDGROUND (1), en un paragraphe (p. 236) dont la teneur est la suivante :

« *Infection par cestodes.* — L'*Hymenolepis nana* a été ren-
« contré en diverses occasions chez les enfants et les adultes ; mais
« l'*Hymenolepis diminuta* n'a seulement été observée qu'une fois.

(1) Il faudra repérer, surveiller et traiter tous les porteurs d'œufs. En ce qui concerne les animaux, si on a pu dire qu'ils constituaient des pièges à cercaires, ils peuvent aussi, par la suite, dans certains cas, contribuer à entretenir l'infestation. Il faudra aussi toujours penser aux fellahs qui, par nécessité, piétinent toute la journée dans les rigoles d'irrigation lorsqu'elles existent.

« Ces deux espèces de cestodes sont plus fréquentes chez les ron-
« geurs domestiques que chez l'homme ; mais malgré les innom-
« brables rats qui infestent cette région, il y eut de grandes diffi-
« cultés pour en obtenir quelques exemplaires afin de les étudier ;
« 4 rats (*Rattus norvegicus*), capturés dans les ruines de Chichen
« Itzá, étaient vierges d'helminthes ».

L'observation que nous allons relater dans ce travail est annotée dans un « index » parasitologique de matières fécales, et fut faite récemment au Mexique.

En étudiant, à la Faculté d'Ayotla (Etat de Oaxaca), soixante échantillons de matières fécales, on a trouvé en grand nombre, par le procédé de Charles et Barthélemy, dans celles d'un enfant de huit ans, des œufs d'*Hymenolepis diminuta.*

Les caractéristiques de ces œufs sont les suivantes :

Œufs ronds, avec une membrane externe radiaire, caractéristique de l'*Hymenolepis diminuta*, renfermant à l'intérieur un embryon hexacanthe.

Le diamètre des œufs examinés oscille entre 70 et 85 microns et la cavité renfermant l'embryon hexacanthe varie de 30 à 38 microns.

Dans tous les œufs, on aperçoit avec netteté, par transparence, l'embryon hexacanthe telle une masse protoplasmique contenant six crochets : deux de ceux-ci sont centraux, minces et complètement indépendants, les quatre autres, disposés par paires, sont gros et articulés à leur base.

Comme on le voit, les caractères ne laissent aucun doute sur le diagnostic de la parasitose.

Cet *Hymenolepis diminuta* est un parasite fréquent chez les rats de la ville de Mexico et, actuellement, on effectue des études afin de rechercher le pourcentage d'infection.

Ce parasite a besoin, pour son évolution, de la présence d'un hôte intermédiaire qui est, généralement, la puce de rat (*Xenopsylla cheopis*).

Dans une statistique, dressée en République Argentine (2), il a été donné de déterminer que, sur un total de 566 puces examinées, 4 étaient infectées ; ce qui donne un pourcentage de 0,70 0/0 et, nous référant uniquement au *Xenopsylla cheopis*, nous avons trouvé, sur 411 exemplaires, 0,97 0/0 d'infection.

Au Mexique, on n'avait trouvé jusqu'à présent aucun hôte intermédiaire de ce parasite ; et nous, en suivant une étude sur les *Xenopsylla cheopis*, de la collection du professeur Dampf, nous pûmes trouver quelques cas d'infection par ce cercociste.

Ainsi, ayant examiné 227 *Xenopsylla cheopis*, nous en trouvâmes deux parasitées, ce qui donne un pourcentage de 0,88.

De par ces observations, nous pouvons affirmer aujourd'hui que

le cas d'infection de l'enfant dont nous avons parlé précédemment, provient sûrement de l'ingestion par celui-ci, de quelque puce porteuse de cercocyste, qui serait tombée sur sa nourriture.

Nous poursuivrons, à Mexico, la recherche des autres puces, en tâchant d'étudier les pourcentages de celles qui seraient infectées.

Conclusions

1° L'observation que nous exposons est un nouveau cas de parasitose par l'*Hymenolepis diminuta*, découvert, au Mexique, chez l'homme.

2° Nous avons trouvé, à Mexico, la *Xenopsylla cheopis* infectée spontanément avec le cercocyste *Hymenolepis diminuta*, à raison de 0,88 o/o. Tous les sujets infectés étaient des femelles.

3° Le nombre de cercocystes trouvé par puce varie de 1 à 2.

Escuela Nacional de Ciencias Biologicas del Instituto Politecnico Nacional. Mexico.

Bibliographie

(1) J. H. Sandground. — *La péninsule de Yucatán* (The Peninsula of Yucatan). Medical Biological Meteorological an Sociological studies. Chapitre XII : Certains helminthes et protozoaires parasites chez l'homme et les animaux, au Yucatan (Certain Helminthing and Protozoan Parasites of Man and Animals in Yucatan), p. 228.

(2) Juan Bacigalupo et O. U. Fitte. — Pourcentage de parasitisme par Cercociste *Hymenolepis diminuta*, chez des puces recueillies sur des rats du Nord Argentin (Por ciento de parasitismo por *Cercocictys hymenolepis diminuta*, en pulgas recogidas sobre ratas del norte Argentino). *Rev. de la Soc. Argentina de Biologia*, 1936, p. 408.

TUMEUR MÉLANIQUE MALIGNE DU PIED CHEZ UN MALGACHE

Par G. MOUSTARDIER

Dans un article récent paru dans ce *Bulletin* (1), nous avons signalé un cas de nævo-carcinome du pied chez un malgache et nous avions insisté sur la rareté de ces tumeurs chez nos indigènes coloniaux.

(1) G. Moustardier et J. Robert. Nævo-carcinome du pied chez un malgache. *Bull. de la Soc. de Path. exot.*, t. XXX, no 1, 13 janvier 1937.

Nous rapportons aujourd'hui un nouveau cas de tumeur mélanique maligne chez un Malgache (1) :

Raman..., homme de 40 ans, vient pour la première fois en octobre 1935 à l'hôpital de Vatomandry pour une ulcération du gros orteil gauche. Le diagnostic de mycose est posé, il est traité par une série de sulfotréparsénan et, son ulcération étant guérie, il sort de l'hôpital quelque temps après.

En mars 1936, il est traité à nouveau pour la même ulcération dans un poste médical de la circonscription de Vatomandry où, le médecin indigène ayant pensé à une ulcération d'origine spécifique, il reçoit une série de bismuth, deux séries de novarsenobenzol et une série de 20 injections de cyanure de mercure.

Devant l'inefficacité de la thérapeutique entreprise, le malade est évacué à nouveau sur l'hôpital de Vatomandry au début de décembre 1936.

A son entrée dans cette formation sanitaire, il présentait. au niveau de la dernière phalange du gros orteil gauche, une tuméfaction ulcéreuse en forme de massue. Cette ulcération était limitée par un bourrelet saillant et irrégulier et sur son fond, formé semble-t-il par du tissu cicatriciel, on notait des bourgeons charnus dont quelques-uns étaient en voie de sphacèle. Cette tumeur bourgeonnante est de couleur noirâtre et a l'aspect d'une truffe éclatée. Ce dernier aspect en impose pour une mycose et on institue un traitement par l'iodure de potassium *per os* auquel on associe un traitement par le novarsenobenzol.

Bien qu'à certaines époques l'ulcération ait semblé se combler et se cicatriser, elle n'a jamais été améliorée par le traitement institué.

La tumeur qui occupait. à l'entrée du malade, la face supérieure du gros orteil gauche a envahi la face interne et actuellement le gros orteil gauche est formé par un ensemble de petits bourgeons ulcérés et sagneux séparés entre eux par des sillons.

On note une adénopathie inguinale bilatérale mais plus marquée à gauche du côté de la tumeur. Le malade présente en même temps des taches pigmentaires au niveau des paupières, des joues, des ailes du nez et de la paume des mains. Ces taches sont apparues postérieurement à la tuméfaction du gros orteil.

L'état général du malade qui était resté bon commence à décliner et devient, dès la mi-janvier, assez mauvais.

En présence des signes présentés par le malade on pense qu'il s'agit d'une tumeur maligne du gros orteil gauche vraisemblablement mélanique et c'est avec ce diagnostic que le malade est évacué sur l'hôpital de Tamatave.

A son arrivée à Tamatave l'état général du malade est médiocre. La tumeur du gros orteil gauche a le même aspect que celui signalé par le médecin de Vatomandry et elle est très douloureuse spontanément. On note une importante adénopathie inguinale bilatérale et on remarque les taches pigmentaires que présente ce malade au niveau du visage et qui ressemblent à des tatouages.

L'examen général du malade ne montre rien de particulier. Le système digestif est indemne, l'abdomen est souple, il n'y a ni constipation ni diarrhée, le foie et la rate sont normaux. Le cœur bat régulièrement ; les poumons sonnent et respirent normalement. Rien à signaler du côté du

(1) Observation clinique due à l'obligeance du docteur Crosvatomandry.

système nerveux. La tension artérielle est de 13-7 au Vaquez et les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. Le diagnostic de tumeur maligne paraît vraisemblable mais, devant le mauvais état général et l'atteinte ganglionnaire, on se contente de pratiquer au niveau d'un bourgeon une biopsie pour confirmer le diagnostic et pour préciser la nature histologique du processus tumoral.

Examen anatomo-pathologique. — L'étude histologique du fragment soumis à notre examen nous a montré qu'il était formé en totalité par un tissu d'aspect fibrosarcomateux et qu'un pigment abondant de couleur brunâtre infiltrait par endroits la tumeur.

Le tissu tumoral a un aspect tourbillonnant et est constitué par des cellules fusiformes, allongées et plus ou moins irrégulières qui présentent un certain degré de polymorphisme et de gigantisme cellulaire et nucléaire.

On note la présence au sein de ce tissu d'une quantité importante de pigment disposé sous forme de poussière ou d'amas plus ou moins abondants de teinte brunâtre.

On rencontre dans les travées conjonctives des éléments cellulaires volumineux et globuleux, bourrés de granulations irrégulières de pigment de même teinte que celui qui infiltre la tumeur.

En Résumé. Il s'agit d'une tumeur mélanique du gros orteil, d'un mélanome malin à type sarcomatoïde.

Dans l'observation publiée antérieurement, il s'agissait d'une tumeur mélanique maligne du type épithélial que nous avions diagnostiquée : nævo-épithéliome.

Nous savons aujourd'hui que la distinction entre les nævo-épithéliomes et les nævo-sarcomes est moins tranchée que ce qu'on le pensait autrefois et qu'il existe une seule classe de mélanomes malins soit du type épithélial, soit du type sarcomateux.

En effet, on rencontre fréquemment associé dans une même tumeur les deux aspects histologiques et parfois même, alors que la tumeur primitive est du type épithélial, la métastase ganglionnaire ou viscérale est du type sarcomateux.

On distingue d'ailleurs parmi ces tumeurs un troisième aspect de mélanome malin du type endocrinoïde où la tumeur mélanique rappelle l'aspect d'une tumeur endocrine et ce troisième type peut lui-même coexister avec les deux premiers.

Comme dans notre première observation, cette tumeur siégeait au pied, qui est un des lieux d'élection des mélanomes malins.

Nous avions insisté sur le diagnostic parfois difficile en pratique coloniale de cette tumeur et sur la nécessité, en particulier, de la distinguer d'un mycétome à grains noirs.

L'erreur dans ce cas a été commise au début de l'évolution, mais assez vite le diagnostic a été rectifié devant l'inefficacité de la médication iodurée et devant l'envahissement ganglionnaire précoce et l'atteinte marquée de l'état général.

Enfin nous avions signalé la rareté de ces tumeurs chez nos indigènes coloniaux.

Dans une étude récente (1) sur la fréquence et les modalités du cancer à Madagascar, nous avons écrit que ces tumeurs n'étaient pas excessivement rares chez les indigènes de Madagascar puisqu'elles atteignaient dans notre statistique une proportion de 3 o/o et qu'elles avaient été observées avant nous par d'autres auteurs. Bablet qui, dans sa première étude sur les tumeurs malignes observées chez les indigènes de Cochinchine, signalait un seul cas de nævo-épithéliome et concluait à la rareté de ces tumeurs dans les races colorées, dans une récente communication (2) à propos de deux cas de tumeurs cutanées observées en Indochine pense lui aussi que les tumeurs næviques sont loin d'être exceptionnelles dans les races colorées. C'est d'ailleurs ce qui ressort d'une importante étude (3) faite en Nigeria anglaise où Smith et Elmes ont rapporté 40 cas de mélanomes sur un total de 500 tumeurs malignes observées chez les indigènes de cette colonie, soit un pourcentage élevé de 8 o/o.

(1) G. Moustardier. Sur la fréquence et les modalités du cancer à Madagascar. *Bull. de l'Ass. Franç. pour l'étude du cancer*, t. 27, nº 1, janvier 1938.

(2) J. Bablet et Jacotot. Sur deux cas de tumeurs cutanées multiples observées en Indochine. *Bull. de l'Ass. franç. pour l'étude du cancer*, t. 27, nº 2, février 1938.

(3) Smith et Elmes. 500 cas de tumeurs malignes chez les indigènes de Nigeria. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, avril 1934, p. 461.

MÉMOIRES

UN CAS DE FIÈVRE EXANTHÉMATIQUE A LORIENT

Par A. GERMAIN et A. MORVAN

Nous croyons intéressant de présenter à la Société un cas de fièvre exanthématique observé à Lorient chez un marin d'un aviso garde-pêche. C'est à dessein que nous employons ce vocable imprécis de fièvre exanthématique, le seul auquel nous autorise la clinique, car les renseignements épidémiologiques et les recherches expérimentales ne nous permettent pas d'affirmer s'il s'agit d'un typhus murin ou d'une fièvre boutonneuse, bien que celle-ci nous paraisse plus probable. De toutes façons c'est, à notre connaissance, le premier cas observé sur ce point de la côte basse-bretonne, et, même au titre de cas d'importation, il nous semble présenter un certain intérêt.

Observation. — H. G..., 24 ans, embarqué sur l'*Ailette*, entre à l'Hôpital Maritime de Lorient le 9 janvier 1938 avec le diagnostic de « courbature grippale ».

Il est tombé malade brusquement la veille, atteint d'une légère courbature généralisée avec fièvre : 38°3 le matin, 39° le soir.

Le 9, matin, la température est de 39°3, H. G... accuse une céphalée diffuse, une dysphagie discrète et de l'asthénie; il est hospitalisé dans la soirée (température : 40°).

Le 10, matin, à notre examen, nous voyons un sujet longiligne (1 m. 87), au faciès vultueux, avec légère injection conjonctivale. Température : 40°. La langue est très saburrale, la gorge présente une rougeur diffuse. Le ventre est souple, un peu ballonné et météorisé, non douloureux; quelques gargouillements dans les deux fosses iliaques. Taches rosées, apparues le matin même, sur la paroi abdominale et la base du thorax en avant. La rate est percutable sur 3 cm. de hauteur. Le foie est dans ses limites normales, non douloureux. Rien à signaler à l'appareil respiratoire. Les bruits du cœur sont normaux. Tension artérielle au Pachon-Gallavardin : Mx : 14, My : 9 1/2, Mn : 7, I. O. : 9. Le pouls, régulier, bien frappé, bat à 80, nettement dissocié avec la température. Il n'y a ni prostration ni stupeur; le malade n'accuse pas d'insomnie; la céphalée est diffuse, mais modérée.

H. G..., vacciné contre la fièvre typhoïde en octobre 1933, n'a pas été revacciné depuis octobre 1935; il a mangé des huîtres fin décembre 1937.

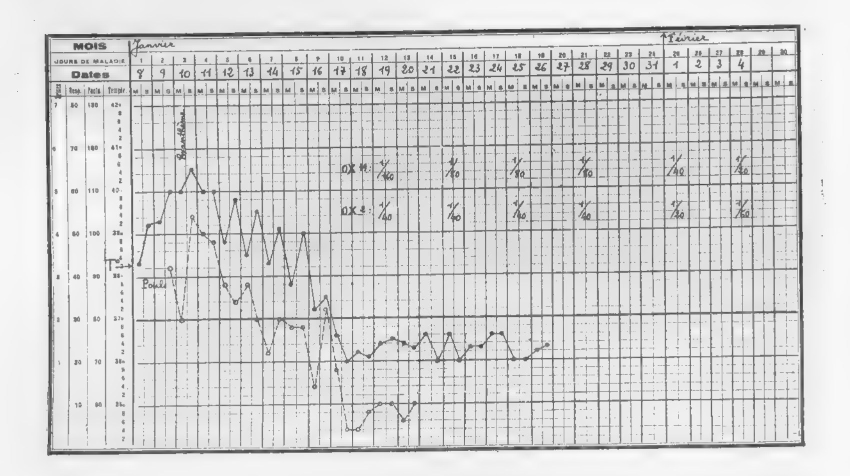
Une hémoculture T. A. B. est immédiatement pratiquée.

Le malade est mis au bouillon de légumes filtré, aux tisanes hypersucrées et aux instillations intra-rectales de sérum glucosé urotropiné.

Le 10 janvier, après-midi, l'exanthème est généralisé à tout le tronc et aux membres, même aux paumes des mains et aux plantes des pieds, où il est particulièrement dense ; il est au contraire très discret sur le cou. La face est indemne. Cet exanthème est formé d'éléments rosés maculeux, plus ou moins papuleux, arrondis ou ovalaires, de dimensions variables, mais ne dépassant pas 5 mm. de diamètre, toujours isolés, nettement séparés par des intervalles de peau saine. Quelques éléments ne s'effacent qu'incomplètement à la pression, surtout au niveau des membres inférieurs.

Notre attention est vivement attirée par une petite croûtelle brunâtre, siégeant sur la face dorsale de la première phalange du petit orteil gauche. Le malade nous dit qu'elle s'est formée après une phlyctène due au port récent de chaussures neuves. De fait, cette croûtelle n'a rien d'une escarre ; elle est légèrement surélevée, peu adhérente, sans sillon d'élimination, et quelques jours plus tard nous la verrons tomber, laissant à sa place non une ulcération, mais un épiderme reconstitué. Aucun retentissement ganglionnaire.

Température le 10, soir : 40°5.



Le 11 janvier, le malade est un peu abattu, mais sans tuphos. La céphalée persiste, la dysphagie est plus accentuée. La face est maintenant atteinte, mais très discrètement, par l'exanthème qui est stationnaire sur le reste du corps. L'hyperémie conjonctivale persiste légère ; il n'y a pas de catarrhe oculo-nasal, pas de laryngo-trachéite ; aucune adénopathie. Le pharynx est le siège d'une rougeur diffuse intense, avec piqueté rouge foncé sur le voile du palais. La langue est toujours saburrale, mais humide, et sa pointe n'est pas dépouillée. On perçoit quelques gargouillements dans la fosse iliaque droite. Les selles sont liquides, ocreuses (3 en 24 heures). La rate est percutable sur 5 cm. de hauteur. Le pouls est à 98-100 pour une température qui se maintient à 40° toute la journée. Les urines (500 cm³ en 24 heures) contiennent 0 gr. 10 d'albumine 0/00 et un léger excès d'urobiline.

Le 12 janvier, l'exanthème et l'énanthème sont stationnaires, les lèvres

sèches avec petites fuliginosités. Température 38°8. Pouls à 88, dicrote. Tension artérielle : 13, 8 1/2, 6, I. O. : 9. Selles toujours liquides et ocreuses (2 en 24 heures).

L'hémoculture T. A. B. est négative après 48 heures d'étuve; nous en demandons une nouvelle et une pour tous germes, ainsi qu'une inoculation du sang du malade au cobaye. Le laboratoire manquant momentanément de rats, il nous est malheureusement impossible d'inoculer ces animaux.

Température le 12, soir : 39°8, pouls : 84.

Le 13 janvier, légère détente, asthénie et céphalée atténuées ; une seule selle liquide. Température : 38°5 le matin (pouls 88), 39°5 le soir (pouls 80).

Le 14 janvier, l'amélioration des signes généraux se précise, l'exanthème pâlit nettement, mais quelques taches nouvelles sont apparues sur le tronc ; la gorge est moins rouge.

Désormais la défervescence se poursuit régulièrement ; la température continue sa chute en lysis et redevient normale le 17 janvier; l'exanthème s'efface progressivement et disparaît complètement le 20 janvier, sans provoquer de desquamation. Les selles sont normales à partir du 19. Le malade est seulement un peu asthénique, anémié et hypotendu. Tension artérielle le 21 janvier : 11, 7, 4, I. O. : 8. Examen du sang le 22 : 4.000.000 globules rouges (au Malassez), 5.200 globules blancs, polynucléaires neutrophiles 60, basophiles 2, éosinophiles 0, lymphocytes et moyens monocytes 31, monocytes 5, métamyélocytes neutrophiles 2 o/o. Hémoglobine, 85 o/o.

La deuxième hémoculture T. A. B. et celle pour tous germes, pratiquées le 12 janvier, sont négatives après 8 jours d'étuve.

A partir du 19 janvier (3e jour de l'apyrexie) nous demandons en série le séro-diagnostic T. A. B. et le Weil-Félix. Le premier est constamment négatif ; le deuxième donne les résultats suivants :

	OX_2	OX_{19}
19 janvier	1/40	1/160 faible
22 »	1/40	1/80 faible
25 »	1/40	1/80 faible
28 »	1/40 faible	1/80 faible
1er février	1/20	1/40
4 »	1/60 faible	1/20

Nous n'avons pas pu poursuivre ces recherches plus longtemps.

Vernes Σ : 0, Wassermann négatif dans le sang ; Vernes-résorcine : 16.

Le malade est mis exeat le 7 février sur sa demande. L'asthénie a disparu, la tension artérielle est remontée (13, 9, 7, I. O. : 8), il persiste un peu d'anémie (4.200.000 globules rouges), la formule leucocytaire indique une légère mononucléose (39 o/o).

L'inoculation du sang du malade est négative, même par la voie testiculaire plus sensible, préconisée par Le Chuiton et ses collaborateurs : pas de réaction thermique supérieure à 39°4, pas de périorchite, congestion légère et banale du testicule et de la vaginale, sans rickettsia.

Nos tentatives ultérieures d'exaltation du virus exanthématique

soupçonné (ayant pu déterminer une maladie inapparente du cobaye) par passage à des rats (que le laboratoire a pu se procurer) sont également infructueuses (1).

En résumé, un marin de 24 ans présente un état infectieux aigu d'allure typhique avec apparition, au 3e jour, d'un exanthème à début thoraco-abdominal, se généralisant en 24 heures à tout le corps, en particulier à la paume des mains et à la plante des pieds, n'atteignant la face qu'en dernier lieu et très légèrement. Une nouvelle poussée, très discrète, se produit au 7e jour. Cet exanthème, très dense, est formé d'éléments maculo-papuleux, dont certains ne s'effacent qu'incomplètement à la pression. Il s'accompagne d'un énanthème très marqué du pharynx. Très légère injection conjonctivale, mais pas de catarrhe oculo-nasal, pas de laryngo-bronchite. L'éruption pâlit au bout de 4 jours et s'efface progressivement, en même temps que la température tombe en lysis. Pas de desquamation. Le malade entre en convalescence le 10e jour. Guérison sans complication, mais asthénie assez prolongée.

Deux hémocultures T. A. B. et une hémoculture tous germes sont négatives en pleine période fébrile. Le séro-diagnostic T. A. B. est constamment négatif à la convalescence.

Le Weil-Félix, au 3e jour de celle-ci, est positif pour OX_{19} à 1/160 faible; le taux de cette séro-agglutination se maintient à 1/80 faible jusqu'au 12e jour, puis tombe à 1/40 le 16e jour et à 1/20 le 19e.

L'agglutination de OX_2, suivie parallèlement, reste à 1/40 pendant les 12 premiers jours de la convalescence et atteint 1/60 faible le 19e jour.

L'inoculation au cobaye du sang du malade en pleine période fébrile est négative.

Les réactions sérologiques de syphilis dans le sang sont négatives.

Cliniquement, c'est le tableau typique d'une fièvre exanthématique. Point n'est besoin de discuter d'autres diagnostics tels que celui d'une fièvre éruptive, d'une roséole fébrile. L'idée d'une infection typhoïde à exanthème généralisé tombe devant l'apparition aussi précoce des taches rosées, leur extension même aux régions palmo-plantaires, et devant les résultats négatifs répétés de l'hémoculture et du séro-diagnostic.

La positivité du Weil-Félix pour OX_{19} à la convalescence confirme le diagnostic. Certes le taux d'agglutination ne dépasse pas 1/160 faible et sa courbe ne présente pas l'ascension classiquement

(1) Examens de laboratoire pratiqués par le docteur Maudet, chef du laboratoire de bactériologie.

notée avant la descente progressive. Mais on a déjà signalé comme valables des taux même moins élevés (1/100, voire 1/50), et l'un de nous, lorsqu'il fut pendant 3 ans le collaborateur du professeur L. PLAZY à Toulon, a parfois observé des fièvres exanthématiques avec WEIL-FÉLIX ne dépassant pas 1/100 et courbe analogue à celle-ci.

Les résultats négatifs de l'inoculation au cobaye n'infirment pas le diagnostic de fièvre exanthématique, car la périorchite fébrile de cet animal est inconstante lorsqu'on part directement du sang du malade : dans ces conditions en effet, pour le typhus murin, la réaction fébrile du cobaye peut manquer ; l'inoculation intratesticulaire la provoque avec plus de certitude que l'inoculation intrapéritonéale, mais la périorchite ne s'observe néanmoins qu'une fois sur quinze (LE CHUITON) ; quant à la fièvre boutonneuse, si CAMINOPÉTROS a pu obtenir la réaction scrotale fébrile du cobaye par l'inoculation directe du sang de malades, par contre OLMER a toujours eu des résultats négatifs. Il nous aurait fallu exalter au préalable le virus par passage chez le rat, ce qui nous fut malheureusement impossible de faire.

Peut-on préciser s'il s'agit d'un typhus murin ou d'une fièvre boutonneuse ?

Par les seules données cliniques, cette distinction est le plus souvent très difficile à faire. Dans notre cas, l'extension de l'exanthème à la face serait en faveur d'une boutonneuse ; cependant il manque la tache noire initiale de BOINET et PIÉRI, car nous ne croyons pouvoir retenir comme telle la croûtelle observée sur un petit orteil ; mais on sait que cette escarre d'inoculation n'est pas absolument constante.

Le faible taux du WEIL-FÉLIX serait plutôt le fait d'une boutonneuse, mais l'agglutination élective pour OX_{19}, pratiquement nulle pour OX_2, serait plutôt en faveur d'un typhus endémique bénin. Notons cependant que c'est précisément 3 jours avant le départ du malade que nous avons trouvé le taux le plus élevé pour OX_2 (1/60 faible), et l'on peut se demander si nous n'aurions pas eu une agglutination tardive plus importante.

Ce qui plaide surtout en faveur d'un typhus murin, c'est d'une part l'éclosion de la maladie au début de l'hiver, saison jusqu'à laquelle s'attarde parfois cette affection, et d'autre part la qualité de marin du malade, marin d'un navire de guerre.

Mais le typhus murin, s'il est nautique, est essentiellement toulonnais : on ne l'a jusqu'ici observé que sur un certain nombre de navires de guerre de ce port, toujours les mêmes, ayant séjourné en Orient de 1922 à 1924 et semblant y avoir été contaminés par le typhus. Or notre malade est depuis 16 mois embarqué sur l'*Ailette*,

aviso garde-pêche de l'Escadre de l'Atlantique, qui n'est jamais allé à Toulon.

Sans doute quelques cas de typhus endémique bénin ont été signalés à Brest, mais ce sont des cas d'importation sur la *Provence* et le *Béarn* arrivés de Toulon. Nous avons fait une enquête minutieuse sur les mouvements de l'*Ailette*, pour rechercher si elle n'avait pas pu se contaminer au contact de navires de provenance toulonnaise, si tant est qu'une telle contamination puisse se faire, car on sait que les rats n'ont pas tendance à quitter les navires où ils sont bien nourris et en défendent même l'accès contre les rats étrangers. Or l'*Ailette* fait sa campagne dans les eaux nordiques (Angleterre, Norvège, Islande) et ne revient en France que deux fois par an : en juillet, elle passe une quinzaine de jours entre Boulogne et Cherbourg ; en septembre, elle surveille la pêche au hareng à Boulogne, puis vient caréner à Lorient, passant 2 ou 3 jours à Brest soit à l'aller soit au retour. Dans ces différents séjours en France, l'*Ailette* n'a jamais été au contact d'un bâtiment de provenance toulonnaise. En particulier, à Brest, elle est toujours restée sur coffre en rade, sauf une fois, en février 1937, où pendant un jour elle a été à couple d'un torpilleur, mais celui-ci n'avait jamais quitté la côte bretonne. De même, à Lorient, l'*Ailette* n'a été qu'une seule fois à couple d'un bâtiment en armement n'ayant jamais quitté ce port.

En décembre 1937, en même temps que l'*Ailette*, ont séjourné à Lorient trois contre-torpilleurs de l'escadre de l'Atlantique, chargés du contrôle de non-intervention en Espagne et ayant touché certains ports de ce pays. Mais l'*Ailette* n'eut aucun contact avec ces bâtiments, qui n'ont d'ailleurs enregistré aucun cas suspect de typhus.

Ajoutons qu'aucun autre cas de fièvre exanthématique n'a été signalé jusqu'à ce jour sur l'*Ailette*, pas plus que dans le port de Lorient.

Néanmoins, pour essayer de déceler des maladies inapparentes à bord de cet aviso, nous avons recherché le WEIL-FÉLIX chez des hommes de son équipage à l'occasion de réactions vaccinales antityphoïdiques fortes et chez quelques convalescents (ictère infectieux bénin, rougeole) : le WEIL-FÉLIX a toujours été négatif.

Nous avons demandé la capture de rats du bord. L'*Ailette*, fait curieux, est peu infestée ; pendant le mois qu'elle est encore restée à Lorient après l'éclosion de la maladie de H. G..., il ne fut possible de capturer qu'un seul rat. L'insuffisance de la recherche du virus typhique dans l'encéphale de cet unique animal ne nous échappe point. Néanmoins l'inoculation fut pratiquée à des cobayes et donna des résultats négatifs, ainsi que le passage ultérieur de cerveau et de testicule de ces derniers à des rats.

Au total, on conçoit difficilement que notre malade ait pu contracter un typhus murin.

Par contre la possibilité d'une fièvre boutonneuse nous paraît très vraisemblable. En effet, pendant le dernier carénage de l'*Ailette* à Lorient, H. G..., est allé en permission dans sa famille à La Flèche et à Lille, du 12 au 30 décembre 1937. Or il est tombé malade le 8 janvier 1938, et pendant sa permission il avait été journellement en contact avec deux chiens. Nous regrettons vivement de n'avoir pas pu examiner ces animaux et vérifier nous-mêmes s'ils n'étaient pas porteurs de tiques, dont le prélèvement aurait pu être le point de départ de recherches expérimentales fructueuses. En tous cas l'éclosion de la maladie 8 jours après le retour de cette permission est troublante et cadre avec ce que l'on sait de la durée d'incubation d'une boutonneuse, estimée en moyenne de 4 à 7 ou 9 jours selon les auteurs, pouvant même être plus longue (jusqu'à 29 jours dans le cas expérimental de Claude et Coste).

Mais deux objections se présentent immédiatement à l'esprit. La première est que la fièvre boutonneuse en France n'a été jusqu'à ce jour observée que dans les départements du littoral méditerranéen, ne dépassant pas au nord le Vaucluse. La présence du virus boutonneux dans des départements aussi éloignés du foyer méridional que la Sarthe et plus encore le Nord montrerait de troublantes possibilités d'extension de la maladie.

La deuxième objection à la possibilité d'une fièvre boutonneuse, c'est que cette maladie est essentiellement estivale, et que notre cas est survenu au début de l'hiver. Cependant on observe quelquefois la fièvre boutonneuse en automne; on a même signalé exceptionnellement des cas d'hiver, tel celui de Million (de Fréjus), cité par D. et J. Olmer : enfant vivant dans une blanchisserie surchauffée, où les tiques avaient conservé leur vitalité.

D'ailleurs l'hypothèse de la conservation du pouvoir infectieux des rhipicéphales adultes pendant l'hiver (Brumpt) a été prouvée expérimentalement (Joyeux et Piéri), sans même qu'interviennent des conditions atmosphériques particulièrement favorables, et l'atténuation probable du virus pendant la saison froide serait bien en accord avec l'intensité et la durée moyennes de la maladie que nous avons observée.

Au total, bien que l'hypothèse d'une fièvre boutonneuse nous semble très vraisemblable, il nous est cependant impossible d'affirmer ce diagnostic.

Malgré ses imperfections et ses incertitudes, il nous a paru néanmoins intéressant de présenter cette observation de fièvre exanthématique, même d'importation, éclose sur la côte méridionale de la Bretagne, et qui soulève un important problème épidémiologique.

CUTI-RÉACTIONS A LA TUBERCULINE DANS LES ÉCOLES DE LA VILLE DE HANOÏ

Par J. DODERO

Nous avons pu, grâce à l'autorisation du docteur HERMANT, Inspecteur général de l'Hygiène et de la Santé publiques et de M. BERTRAND, Recteur d'Académie, que nous remercions ici de leur bienveillant appui, pratiquer dans les écoles de la ville de Hanoï des cuti-réactions à la tuberculine (1).

Toutes les cuti-réactions ont été faites par nous selon la méthode classique (une scarification de 3 mm. de longueur au bras) avec de la tuberculine brute de l'Institut Pasteur. La lecture a été faite de la 48e à la 72e heure et parfois dès la 36e heure chez les tout petits, l'expérience nous ayant montré que, chez ceux-ci, les réactions sont assez fugaces.

Nous n'avons enregistré aucun incident au cours de nos cuti-réactions, aucune gêne fonctionnelle, aucun retentissement sur l'état général. Les réactions avec phlyctènes ou bulles n'ont donné lieu à aucune complication malgré que nous ayons opéré en pleine saison chaude.

Si nous signalons ces faits, c'est pour montrer que les cuti-réactions peuvent être effectuées sans danger à n'importe quelle époque de l'année, la soi-disant fatigue qui pourrait en résulter n'étant pas un argument suffisant pour en faire différer l'exécution.

Pour avoir des statistiques comparables, il serait désirable que la pratique de la cuti-réaction fût standardisée; certains opérateurs emploient la tuberculine brute, d'autres diluée au quart, certains scarifient d'abord puis appliquent la tuberculine, d'autres font l'inverse, certains la font à l'avant-bras, d'autres au bras, certains font une scarification longitudinale, d'autres transversale, les plus accommodants en croix; certains font la lecture au 2e et 3e jour, d'autres le 4e et même le 5e jour. Enfin, la plus grande diversité règne dans la technique de la cuti-réaction.

Aussi nous nous rallions volontiers au vœu émis à la conférence intergouvernementale de Java quant à la standardisation sur une base internationale de la tuberculino-réaction, mais nous ne pensons pas que le procédé qu'elle recommande (intradermo-réaction de MANTOUX) soit d'une application pratique pour des enquêtes de masse.

(1) Nous tenons à remercier MM. les Chefs d'établissement dont la parfaite compréhension du but que nous poursuivions et l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée ont permis de mener à bien cette enquête.

Nous avons effectué au total 4.403 cuti-réactions, soit : 563 chez les Européens et 3.840 chez les Annamites.

Nous donnerons séparément les résultats obtenus dans les écoles annamites et dans les écoles françaises.

Ecoles annamites.

Nous avons pratiqué 3.840 cuti-réactions sur des sujets de 5 à 25 ans se répartissant de la façon suivante :

3.427 élèves annamites de Hanoï { 3.332 de 5 à 19 ans
95 de 20 à 25 ans ;

413 enfants ou adolescents annamites du delta.

Les 3.332 élèves annamites se répartissent en 2.463 garçons et 869 filles (voir tableau I).

TABLEAU I

Cuti-réactions dans les écoles annamites de la ville de Hanoi.

Sexe	Total des examinés	Total des cuti +	o/o	De 5 à 9 ans			De 10 à 14 ans			De 15 à 19 ans		
				Nombre	Cuti +	o/o	Nombre	Cuti +	o/o	Nombre	Cuti +	o/o
Garçons	2.463	1.239	50,3	693	245	35,3	901	478	53	869	516	59,3
Filles .	869	413	47,5	507	195	38,4	342	205	59,9	20	13	65
Total. .	3.332	1.652	49,5	1.200	440	36,6	1.243	683	54,9	889	529	59,5

Le pourcentage des cuti positives s'est élevé à 49,5 o/o, soit :

50,3 o/o pour les garçons (46,6 o/o après correction).

47,5 o/o pour les filles.

Le pourcentage des cuti positives chez les filles paraît donc être inférieur à celui des garçons, en réalité il lui est légèrement supérieur, cette infériorité apparente étant due à ce que les deux statistiques ne sont pas entièrement comparables : une école de garçons n'ayant pas d'élèves au-dessous de 15 ans, deux autres d'élèves au-dessous de 10 ans. Si nous faisons abstraction de ces trois écoles nous trouvons pour les garçons 46,6 o/o de cuti positives et pour les filles 47,5 o/o. Dans l'ensemble l'index tuberculinique des élèves de 5 à 19 ans ne paraît pas être très influencé par le sexe mais il est cependant plus élevé chez les filles que chez les garçons. Alors qu'à Paris les écarts moyens par âge des pourcentages de cuti positives sont de 5 o/o en faveur des filles, à Hanoï ils sont de l'ordre de 1 o/o.

Il ne semble pas que cela soit la règle pour toute l'Indochine, c'est même quelquefois le contraire qui se produit comme le montrent les statistiques de MASSIAS à Soctrang et de CHESNEAU à Thanh-Hoa. LAI à Shanghaï et WYLIE à Paotingfu trouvent les mêmes index pour les garçons que pour les filles.

Est-il possible de déterminer vers quel âge se fait de préférence l'imprégnation tuberculeuse chez les élèves tonkinois ? Si nous établissons un graphique des pourcentages de cuti positives par âge et par sexe nous constatons :

1° que la courbe relative aux filles enveloppe celle relative aux garçons ;

2° qu'une augmentation brusque des cuti positives se fait de la 9e à la 12e année pour les filles et de la 11e à la 14e pour les garçons.

L'imprégnation tuberculeuse paraît donc se faire vers la 9e année pour les filles, vers la 11e pour les garçons, le fléchissement des pourcentages de cuti positives constaté vers ces époques correspond vraisemblablement à la période antéallergique (voir tableau II).

TABLEAU II

Pourcentage des cuti positives d'après l'âge et le sexe.

Sexe	Age														
	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Garçons	24,3	28,8	38,3	35,8	46,2	44,6	47	57,9	60,4	52,2	55,7	57	61,4	62,4	63,8
Filles .	33,3	36,5	41,2	35,9	51,3	52,3	63,8	60	67,6	60					

Nous avons pratiqué des cuti-réactions sur 413 enfants du delta tonkinois, les résultats ont été les suivants.

TABLEAU III

Enfants du delta tonkinois.

Origine	Total des examinés	Total des cuti +	o/o	De 5 à 9 ans			De 10 à 14 ans			De 15 à 19 ans		
				Nombre	Cuti +	o/o	Nombre	Cuti +	o/o	Nombre	Cuti +	o/o
Delta tonkinois	413	164	39,7	143	27	18,8	149	73	48,9	121	64	52,8
Delta cochinchinois . . .	2.197	561	25,5									
Annam (Hué et Tourane exceptés) . .	4.238	1.405	33,1									

Tableau IV

Elèves indochinois.

Cuti-réactions positives.

	Total des examinés	Total des cuti +	o/o	De 5 à 9 ans			De 10 à 14 ans			De 15 à 19 ans		
				Nombre	Cuti +	o/o	Nombre	Cuti +	o/o	Nombre	Cuti +	o/o
Cochinchine												
Cholon, 1924 (Guérin)	916	582	63,5	157	73	46,5	677	444	65,5	82	65	79,2
Saïgon, 1935 (Malpart)	—	—	—	—	—	51	—	—	76	—	—	—
Soctrang, 1925 (Huillet)	619	321	51,86	136	36	26,4	425	249	58,5	58	36	62,06
1933 (Massias)	837	263	31,4									
Chaudoc, 1925 (Massias)	463	118	21,5	955	196	20,52	1.242 élèves de 10 à 17 ans 365 +, soit 29,22 o/o					
Travinh, 1935 (Massias)	897	180	20,06									
Annam												
Sud Annam, 1933 (Chesneau)	944	309	32,7	289	67	23,1	496	162	32,6	161	80	49,6
Centre Annam, 1932 (Haslé)	1.153	328	29,3									
Hué, 1912 (N. Bernard)	720	151	20,9				372	66	17,74	348	85	24,72
1932 (Haslé)	2.374	750	31,5									
Tourane, 1932 (Haslé)	319	125	39,1									
Nord Annam, 1936 (Chesneau)	2.141	768	35,8	781	224	28,6	1.212	471	38,8	148	73	49,3
Tonkin												
Hanoï, 1928 (1)						17,6			32,6			
1937 (Dodero)	3.332	1.652	49,5	1.200	440	36,6	1.243	683	54,9	889	529	59,5

(1) Cuti-réactions pratiquées à l'Hôpital Indigène du Protectorat de Hanoï.

Nos statistiques, comme celles publiées en Indochine par différents auteurs, montrent que les index tuberculiniques chez les écoliers sont plus élevés dans les villes que dans les campagnes. Cette constatation n'a rien d'inattendu et concorde, jusqu'à maintenant, avec ce que l'on sait sur la répartition de l'infection tuberculeuse.

Les index tuberculiniques relatifs aux élèves des grandes villes sont à Saïgon et à Cholon plus élevés qu'à Hanoï et à Huê. Dans les écoles rurales, au contraire, les index tuberculiniques sont plus élevés au Tonkin qu'en Cochinchine et en Annam, sans doute à cause

du surpeuplement du delta tonkinois et des conditions de vie qui y sont plus précaires qu'ailleurs.

Dans le tableau IV nous avons groupé les différents résultats obtenus en Indochine.

A titre documentaire nous donnons les index tuberculiniques obtenus dans quelques villes de la Chine et à Paris.

TABLEAU V

Villes	5 à 9 ans			10 à 14 ans			15 à 19 ans			Réaction de
	Nombre	Cuti +	o/o	Nombre	Cuti +	o/o	Nombre	Cuti +	o/o	
Paris.	1.989	905	45,5	1.776	1.165	65,5	—	—	—	PIRQUET
Hanoï	1.200	440	36,6	1.243	683	54,9	889	529	59,5	—
Cholon	157	73	46,5	677	444	65,5	82	65	79,7	—
Saïgon	—	—	51	—	—	76	—	—	—	—
Shanghaï . . .	667	356	53,3	1 010	726	72	523	432	81,8	MANTOUX
Paotingfu (Hopei).	—	—	—	—	—	—	529	460	86,9	—
Tsinan (Chantung)	617	389	63,04	135	88	65,18	—	—	—	—

Nous voyons que les index de Paris, de Saïgon et de Cholon sont peu différents de ceux de Shanghaï (compte tenu de la méthode employée) mais que tous sont nettement supérieurs à ceux de Hanoï.

En ce qui concerne les élèves de 20 à 25 ans, nous avons eu sur 95 examinés 64 réagissants, soit un pourcentage de 67,3 alors que chez des jeunes gens du même âge originaires des différentes provinces du delta, ce pourcentage s'élève à 87,5.

Dans l'ensemble, nous obtenons une moyenne de 72,4 o/o de réagissants de 20 à 25 ans dans le delta tonkinois. Ce chiffre n'est pas très différent de celui obtenu (60,7) par VAUCEL sur des jeunes recrues tonkinoises si l'on tient compte de la sélection préalable opérée chez ceux-ci lors de leur recrutement.

Ecoles françaises.

Nous avons testé 563 élèves de 5 à 19 ans dont 312 garçons et 251 filles. Le pourcentage global des cuti-réactions positives a été de 40,3 o/o, soit 39,1 o/o pour les garçons et 41,8 o/o pour les filles. Il nous a paru instructif de faire un groupe à part des métis et des quarterons, afin de mettre en évidence les rapports qui pourraient exister entre la filiation et l'imprégnation tuberculeuse.

On constate en effet que les pourcentages des cuti positives sont

plus élevés chez les métis que chez les Européens, 43,9 o/o contre 29,9 o/o pour les garçons et 45,8 o/o contre 36,1 o/o pour les filles. Des statistiques plus fournies donneraient une valeur plus significative à ces écarts de pourcentage.

TABLEAU VI

Cuti-réactions dans les écoles françaises de Hanoï.

Sexe	Total des examinés	Total des cuti +	o/o	De 5 à 9 ans			De 10 à 14 ans			De 15 à 19 ans		
				Nombre	Cuti +	o/o	Nombre	Cuti +	o/o	Nombre	Cuti +	o/o
Garçons												
Européens	107	32	29,9	39	9	23	44	10	22,7	24	13	54,1
Métis et Quarterons	205	90	43,9	59	20	33,8	111	55	49,5	35	15	42,8
Total	312	122	39,1	98	29	29,5	155	65	41,9	59	28	47,4
Filles												
Européennes	105	38	36,1	39	8	20,5	49	17	34,7	17	13	76,4
Métisses et Quarteronnes	146	67	45,8	54	16	29,6	69	35	50,7	23	16	69,5
Total	251	105	41,8	93	24	25,8	118	52	44	40	29	72,5
Total général	563	227	40,3	191	53	27,7	273	117	42,8	99	57	57,5

La comparaison des pourcentages globaux des cuti positives chez les Européens, les Métis et les Annamites (voir tableau VII) nous montre que les taux d'infection vont en progressant de l'Annamite à l'Européen en passant par le type Métis. Il semble bien que le Métis qui, dans la majorité des cas, vit dans les mêmes conditions d'hygiène que l'Européen tienne de son origine Annamite sa sensibilité à l'infection tuberculeuse.

TABLEAU VII

Elèves	o/o cuti +		o/o global
	Garçons	Filles	
Européens	29,9	36,1	33
Métis	43,9	45,8	44,7
Annamites	50,3	47,5	49,4

De l'examen du tableau VIII il résulte que, de 5 à 14 ans, les taux d'infection sont plus élevés chez les Annamites que chez les Européens alors que de 15 à 19 ans c'est l'inverse qui se produit. Au Lycée Albert Sarraut la différence des taux d'infection entre Européens et Annamites de 15 à 19 ans est très marquée : 61,7 o/o de cuti positives chez les Européens et 36,1 o/o chez les Annamites.

Tableau VIII

Cuti-réactions chez les élèves des écoles de Hanoi (Garçons et Filles).

Elèves	Nombre d'élèves examinés	Cuti +	o/o	De 5 à 9 ans			De 10 à 14 ans			De 15 à 19 ans		
				Nombre	Cuti +	o/o	Nombre	Cuti +	o/o	Nombre	Cuti +	o/o
Européens	212	70	33	78	17	21,7	93	27	29	41	26	63,4
Européens (Métis compris)	563	227	40,3	191	53	27,7	273	117	42,8	99	57	57,5
Annamites (y compris Lycée Albert Sarraut)	3.422	1.691	49,4	1.208	443	36,6	1.282	702	54,7	932	546	58,5

Etant donné le petit nombre d'Européens testés il ne nous est pas possible de tirer d'autres conclusions de ces pourcentages et en particulier de préciser, comme nous l'avons fait pour les Annamites, vers quel âge se fait de préférence le virage des cuti.

Conclusions

Il résulte de notre enquête que les taux de cuti-réactivité à la tuberculine chez les élèves Tonkinois aux différents âges sont relativement peu élevés eu égard aux conditions d'hygiène dans lesquelles ils vivent.

De 5 à 19 ans on trouve à Hanoï un taux global de 49,5 o/o de cutis positives (soit 50,3 o/o pour les garçons et 47,5 pour les filles) alors que dans le delta il n'est que de 39,7 o/o. Si l'on établit les pourcentages des cuti positives par âge dans les deux sexes, on constate qu'ils sont plus élevés chez les filles que chez les garçons.

Les taux des cuti positives augmentent brusquement de la 11e à la 14e année pour les garçons et de la 9e à la 12e pour les filles, ce qui indiquerait que le « virage » se fait vers la 11e année pour les garçons et vers la 9e pour les filles.

Les enfants Européens vivant au Tonkin ont, jusqu'à 14 ans, des taux d'infection moins élevés que ceux des Tonkinois (25,7 o/o contre 45,9 o/o), mais de 15 à 19 ans c'est l'inverse qui a lieu (63,4 o/o pour les Européens, 58,5 o/o pour les Tonkinois).

Les Métis ont des taux d'infection (44,7 o/o) intermédiaires à ceux des Européens (33 o/o) et des Annamites (49,4 o/o).

Institut Pasteur de Hanoï.

Références

N. Bernard, Koun, Meslin. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, n° 4, 1912, p. 234.
Chaussinand. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 12 juin 1935, p. 473.
Chesneau et Nguyen-Huy-Soan. — *Ann. Méd. et Pharm. Coloniales*, n° 4, oct.-nov.-déc. 1936, p. 1016.
Gaide et Dorolle. — La tuberculose et sa prophylaxie en Indochine. *I. D. E. O.*, 1930 (plaquette pour Expos. Col. 1931).
Guérin, Lalung-Bonnaire et Nguyen van Khai. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1924, p. 915.
Huillet et Tran-van-Tu. — *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, n° 2, IV, 1926, p. 89.
Lavergne. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 11 juillet 1934, p. 684.
Lai. — *Chinese Medical Journal*, août 1934, p. 750.
Malpart. — *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, oct. 1935, p. 1972.
Massias. — *Bull. Acad. Médecine*, 1936, p. 230.
Massias. — *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, août 1925.
Massias. — *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, juillet-août 1933.
Massias. — *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, janvier 1936.
Nobecourt et Briskas. — *Presse Méd.*, 1936, pp. 625, 913, 1185.
A. Scott. — *Chinese Medical Journal*, juin 1937, p. 851.
Vaucel et collaborateurs. — *Ann. Méd. et Pharm. Coloniales*, n° 4, oct.-nov.-déc. 1936, p. 1022.
Wylie. — *Chinese Medical Journal*, juin 1936, p. 553.

ESSAIS DU MÉLANGE ANTHIOMALINE-MORANYL DANS LE TRAITEMENT DE LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE

Par Y. BERTRAND

L'anthiomaline est de l'anthiomalate de lithium et plus exactement : antimoine-III-thiomalate de lithium :

$$\begin{bmatrix} LiO - CO - CH - S \\ LiO - CO - CH_2 \end{bmatrix}^3 Sb,\ 9H_2O$$

Le mélange que nous avons utilisé dans le traitement de la trypanosomiase est composé d'anthiomaline et de moranyl. Il se présente sous l'aspect d'une poudre contenue dans des ampoules scellées (1).

Il était préparé selon deux formules :

Poudre A composée de	moranyl	10 g.
	anthiomaline . .	0 g. 60
Poudre B composée de	moranyl	10 g.
	anthiomaline . .	1 g. 80

L'emploi de cette préparation dans le traitement de la trypanosomiase humaine est une application de ce que le professeur LAUNOY appelle la *Thérapie synergique trypanocide.*

Elle consiste en ceci :

« injecter, en un seul temps, un animal infecté avec deux produits « dont l'action typanocide est plus ou moins active, celle de l'un d'eux « devant être très active. Les deux produits seront injectés à des « doses qui, pour chaque produit, sont telles, qu'introduites seules « dans l'organisme, elles sont notoirement insuffisantes à provo- « quer non seulement la stérilisation mais quelquefois même le « blanchiment du sang circulant.

« Dans cette technique, comme on le voit, il y a économie de « substance, donc économie d'intoxication. Nous n'additionnons « pas des activités thérapeutiques, nous provoquons leur potentia- « lisation » (2).

Ce fut le professeur LAUNOY qui eut l'idée d'employer la synergie-antimoine-moranyl pour traiter des souris infectées avec *T. congolense*, virus résistant aux arsenicaux et à l'antimoine.

Parmi les sels d'antimoine employés, il utilisa l'anthiomaline. Il obtint aussi la stérilisation des souris infectées, avec des doses infimes d'anthiomaline et de moranyl.

Des résultats analogues furent obtenus par ce même procédé chez le cobaye par J. VALENZA (3).

Pour les essais sur l'homme c'est le professeur LAUNOY qui a fixé le taux des mélanges (poudre A et poudre B) que nous avons été appelé à expérimenter sur les malades en traitement à Ayos.

Ces essais ont été commencés en juillet 1936. Certaines de nos

(1) Les premières ampoules (environ 900) de cette préparation nous furent envoyées, en 1936, par la Direction du Service de Santé de Yaoundé, qui nous en confia l'étude. Ultérieurement, les envois nous furent faits directement.

(2) L. LAUNOY. Leçon faite au Collège de France le 8 février 1936.

(3) J. VALENZA. Contribution à l'étude clinique et thérapeutique de la Trypanosomiase expérimentale à *T. congolense* du cobaye et de la souris. Thèse de 1934, Paris.

observations portent donc sur 18 mois. D'autres sont évidemment beaucoup plus récentes. Il est cependant possible de se faire actuellement une idée sur l'efficacité thérapeutique, grâce aux 34 observations que nous apportons.

Comme nous l'avons déjà dit, le mélange moranyl-anthiomaline nous a été envoyé sous ses deux formes (poudre A et poudre B) en ampoules scellées et dosées à 0 g. 25 et 0 g. 50.

Les injections ont été hebdomadaires. Chaque injection était précédée d'un examen de sang. La poudre employée était diluée au 1/20 et la solution injectée dans les veines.

Il a été pratiqué 510 injections de moranyl-anthiomaline et nous n'avons jamais observé d'accident ou d'incident.

A quel mélange doit-on donner la préférence et à quelles doses doit-on l'employer ?

La poudre B, employée à la dose de 2 cg. par kg. (sans dépasser 1 g. 50), nous est apparue comme la plus active. Elle doit être à notre avis employée à l'exclusion de la poudre A, avec laquelle nous avons observé — quelle que soit la dose employée — des rechutes sanguines beaucoup plus nombreuses qu'avec la poudre B.

Le nombre d'injections de moranyl-anthiomaline par série n'est pas fixé. Nous attendons pour arrêter la série que le malade soit, pendant 10 semaines consécutives (à raison d'une injection par semaine), resté négatif dans le sang.

Comment ce médicament est-il supporté par les malades ?

Nous avons déjà dit que nous n'avons vu aucun accident causé par ces injections. Jamais un malade ne s'est plaint d'être fatigué par ce traitement ou de ressentir des troubles quelconques.

Action sur le poids. — Habituellement le poids des malades reste stationnaire. Chez les malades en très mauvais état, on assiste à un amaigrissement rapide quelque temps avant la mort. Mais ceci n'est pas spécial au moranyl-anthiomaline.

Action sur les reins. — Le lendemain de chaque injection, l'urine de chaque malade était examinée afin d'y rechercher l'albumine.

Sur les 34 malades traités :

22 n'ont jamais présenté d'albuminurie.

4 ont présenté des traces indosables d'albumine au cours du traitement, traces qui ont d'ailleurs disparu par la suite.

7 ont présenté des traces indosables d'albumine à la fin de la série (9e et 10e injections). Ces traces ont également disparu dès que le traitement a été arrêté.

1 malade (Ebiangone Mveng, obs. n° 14) a présenté en fin de série une albuminurie appréciable : 1 g. par litre, au cours des deux dernières injections.

Pendant le mois de repos les urines ont été examinées chaque semaine :

Fin de la 1re semaine	0 g. 70 par litre
Fin de la 2e semaine	0 g. 50 par litre
Fin de la 3e semaine	Traces
Fin de la 4e semaine	Néant.

Ainsi la seule albuminurie appréciable que nous ayons observée a disparu spontanément dans les trois semaines qui ont suivi la cessation du traitement.

Quant à la présence de traces indosables d'albumine en cours ou en fin de traitement, il n'y a, à notre avis, pas lieu d'en tenir compte étant donné la rapidité avec laquelle les urines redeviennent normales dès la fin du traitement. Ajoutons d'ailleurs que des malades, ayant reçu deux séries à la file de moranyl-anthiomaline, ont présenté des traces d'albumine au cours de la première série et rien au cours de la deuxième quoique le traitement ait été ininterrompu.

Action du mélange moranyl-anthiomaline sur la trypanosomiase. — Nous avons étudié l'action de ce mélange sur :

1° Des nouveaux malades, venant d'être dépistés positifs dans le sang et n'ayant reçu aucun traitement.

2° Sur des anciens malades stérilisés par des arsenicaux mais chez lesquels le liquide céphalo-rachidien restait toujours altéré.

3° Chez des malades déjà traités et que les médicaments arsenicaux n'avaient pu stériliser.

Nous apportons :

4 observations pour le 1er paragraphe.
5 observations pour le 2e paragraphe.
21 observations pour le 3e paragraphe.
4 observations des malades décédés en cours de traitement et sur lesquels il n'est possible de baser aucune conclusion.

La place nous manque ici pour donner toutes les observations. Nous nous bornerons donc, pour chaque catégorie de malades, à en exposer seulement quelques-unes.

Ajoutons, pour faciliter la compréhension de nos observations que, pour chaque malade, il est fait, quel que soit le traitement employé, un examen de sang avant chaque injection. Ainsi quand nous dirons qu'au cours d'une série de 20 injections d'orsanine un malade a été trouvé 5 fois T+ cela veut dire que sur les 20 examens de sang pratiqués avant chaque injection le malade a été trouvé 5 fois porteur de trypanosomes dans le sang.

1° *Action sur les nouveaux malades* (obs. 1, 2, 3 et 4). — Nous avons traité 4 nouveaux malades, positifs dans le sang, et avons obtenu 2 *succès*. ATEBA MVONDO (obs. n° 1) a été stérilisé d'emblée

avec 10 injections de moranyl-anthiomaline (Poudre A, 0,25 par injection).

Après 1 an d'observation les trypanosomes n'ont plus reparu.

MARIA BIHINA (obs. n° 2) a été stérilisée d'emblée avec 10 injections de poudre B. Après 6 mois 1/2 d'observation les trypanosomes n'ont pas reparu.

1 *cas douteux*. Celui de NGONO EVINA (obs. n° 3). Cette malade qui paraissait parfaitement stérilisée par 10 injections de moranyl-anthiomaline a vu reparaître des trypanosomes dans son sang après être restée 14 mois négative. Il est possible qu'il s'agisse d'une rechute mais il s'agit plutôt d'une réinfection car la malade habite dans un village particulièrement contaminé et de plus, s'il s'agissait d'une rechute, il semble curieux qu'après être restée 12 mois sans traitement son liquide céphalo-rachidien soit absolument normal.

D'ailleurs cette malade a vu, dès la première injection d'une deuxième série de moranyl-anthiomaline, disparaître à nouveau ces trypanosomes qui n'ont plus reparu depuis 3 mois 1/2.

1 échec. BIDJA MENDOME (obs. n° 4). Chez ce malade 2 séries de moranyl-anthiomaline, la première de 21 injections de poudre A et la deuxième de 12 injections de poudre B n'ont pu arriver à la stérilisation. De plus, le liquide céphalo-rachidien, normal au début, s'est altéré et n'a pu revenir à la normale même avec l'emploi de la tryparsamide. Il est possible que les doses employées au début aient été trop faibles et qu'il y ait eu une accoutumance du trypanosome à la médication.

Donc sur 4 cas : 2 beaux succès, 1 cas douteux que l'on peut presque considérer comme un succès, 1 échec.

OBSERVATION n° 1. — ATEBA MVONDO, *garçon de 13 ans*.

Dépisté le 8 juillet 1936 : 1 él. ; 0,20 alb. Poids 36 kg.

Reçoit tout de suite 10 injections de moranyl-anthiomaline (poudre A à raison de 0 g. 25 par injection).

Dès la première injection les trypanosomes disparaissent pour ne plus revenir.

Le *8 septembre 1936* (fin de série) : OT SR L. C. R. : 0 él. ; 0,22 alb.

Repos 1 mois avec examen de sang tous les 3 jours : négatifs.

Le *15 octobre 1936* : SR OT L. C. R. : 0 él. ; 0,22 alb.

Repos 3 mois.

Le *15 janvier 1937* : SR OT L C. R. : 1 él. ; 0,20 alb.

Repos 6 mois.

Le *15 juillet 1937* : SR OT L. C. R. : 1 él. ; 0,20 alb.

Exempt de traitement 1 an.

En résumé : Malade définitivement stérilisé dès la première injection de poudre A ; stérilisation contrôlée pendant 1 an.

2° *Action sur des malades négatifs et à liquide céphalo-rachidien altéré* (obs. n°s 5, 6, 7, 8 et 9). — Dans 5 cas nous avons essayé, chez d'anciens malades négatifs, mais qui présentaient un liquide céphalo-rachidien altéré, de ramener le liquide céphalo-rachidien à la normale.

Nous avons enregistré :

4 échecs certains (obs. n°s 5, 6, 7 et 8).

L'état du liquide céphalo-rachidien est resté stationnaire dans 1 cas et s'est aggravé dans 3 cas.

1 début de succès (obs. n° 9). L'amélioration de l'état du liquide céphalo-rachidien de la malade Mono Ngnono a été obtenue en 2 séries de moranyl-anthiomaline :

Avant le traitement : 96 él. ; 0,66 alb.
Après le traitement : 5 él. ; 0,45 alb.

mais le décès de la malade, survenu par une cause inconnue, avant que l'on ait pu observer la malade assez longtemps pour savoir si cette amélioration se serait maintenue, empêche de tirer une conclusion ferme de cette observation.

D'une façon générale le mélange moranyl-anthiomaline ne paraît pas agir sur le liquide céphalo-rachidien.

Dans les 4 cas déjà cités (obs. n°s 5, 6, 7 et 8) il a été impuissant à ramener à la normale un liquide céphalo-rachidien altéré.

Dans 1 cas (obs. n° 4) il n'a pu ni stériliser le malade, ni empêcher l'évolution nerveuse de la maladie (liquide céphalo-rachidien passé de 14 él. par mm^3 à 280 él.).

Dans 2 cas (obs. n°s 12 et 19) s'il a stérilisé le malade, le liquide céphalo-rachidien s'est cependant altéré alors qu'il était normal avant le traitement.

Dans 3 cas (obs. n°s 15, 21 et 27) le mélange moranyl-anthiomaline a également stérilisé le malade mais n'a pu ramener à la normale un liquide céphalo-rachidien déjà altéré.

Observation n° 5. — Ebo'O Meyanga, *homme 25 ans.*

Dépisté en 1934.

De 1934 à 1936, a eu 10 ponctions lombaires qui ont toujours montré un liquide céphalo-rachidien altéré.

Depuis 1934 il n'a plus présenté de trypanosomes.

Le *5 septembre 1936* : SR OT L. C. R. : 14 él. ; 0,40 alb. Poids 67 kg.

Le malade reçoit alors 10 injections de moranyl-anthiomaline (poudre A à 0,50 par injection).

Le *16 novembre 1936* (fin de série) : SR OT L. C. R. : 116 él. ; 0,40 alb.

Depuis cette époque le malade a été repris à la tryparsamide.

En résumé : Emploi de faibles doses de poudre A pour tenter de ramener un liquide céphalo-rachidien altéré à la normale.

Echec.

3° *Action sur des malades déjà traités par des médicaments trypanocides (arsenicaux principalement) et non stérilisés.* — C'est surtout l'emploi du moranyl-anthiomaline, chez des malades réfractaires aux thérapeutiques habituelles, qui a fait l'objet de la plus grande partie de nos essais.

Nous avons d'abord 16 observations de malades que de longs traitements par l'orsanine, le moranyl, la tryparsamide ou l'émétique n'avaient pu arriver à stériliser (obs. n°s 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 et 27).

Disons tout de suite que, grâce au mélange anthiomaline-moranyl, nous avons pu stériliser 15 de ces malades. Nous n'avons eu qu'un seul échec (obs. n° 17, Amine Boam).

Pour certains de nos malades nous manquons encore du recul nécessaire pour pouvoir affirmer que la stérilisation obtenue par le mélange moranyl-anthiomaline soit une stérilisation réelle et durable. Pour d'autres malades, au contraire, nous avons un recul suffisant pour qu'il nous semble peu douteux que la stérilisation complète ait été obtenue, stérilisation que les médicaments trypanocides employés auparavant avaient été impuissants à obtenir.

Observation n° 10. — Efoudou Essola, *de 18 ans.*

Dépisté le 14 novembre 1934 : T+ SR L. C. R. : 1 él. ; 0,22 alb. Poids 63 kg.

Du début de sa maladie au 31 août 1936 a reçu :

22 injections d'orsanine à 1 g. 90 ;
8 injections de moranyl à 1 g.
19 injections d'émétique à 0,10 et enfin
36 injections de moranyl-orsanine à 2 g.

Pendant tout ce traitement qui a duré du 19 mars 1935 au 31 août 1936 il a eu deux fois 15 jours de repos.

Il a été trouvé 11 fois porteur de trypanosomes dans le sang et en particulier 5 fois au cours de la dernière série (de 36 injections de moranyl-orsanine).

Le *23 septembre 1936* : T+ SR L. C. R. : 1 él. ; 0,22 alb. Poids 65 kg.
Il reçoit alors 10 injections de poudre B à 0 g. 50.
Dès la première injection les trypanosomes disparaissent.
En fin de série :
Le *26 novembre 1936* : OT SR L. C. R. : 0 él. ; 0,20 alb.
Examen de sang tous les 3 jours : négatifs.
Le *5 janvier 1937* : OT SR L. C. R. : 0 él. ; 0,20 alb.
Mis au repos 3 mois.
Le *30 mars 1937* : OT SR L. C. R. : 0 él. ; 0,18 alb.
Mis au repos 6 mois.
Le *11 octobre 1937* : OT SR L. C. R. : 0 él. ; 0,22 alb.
Exempt de traitement.

En résumé : Malade traité sans interruption pendant 1 an et demi avec de l'orsanine, du moranyl et de l'émétique et non stérilisé.

La stérilisation a été obtenue immédiatement avec 10 injections de poudre B et a été contrôlée pendant 15 mois.

Nota : La fiche de ce malade (originaire de Batouri) porte la note suivante écrite de la main du Médecin-Commandant de Marqueissac (Malade contagieux porteur de trypanosomes *résistants*).

Observation n° 11. — Evanga Nkoussegué, *femme de 40 ans.*

Malade dépistée à une date inconnue mais antérieure à 1935.

Le *19 octobre 1935* : T+ SR L. C. R. : 4 él. ; 0,26 alb. Poids 45 kg.

Reçoit alors 9 injections d'orsanine (1 g. 40) et 35 injections de moranyl-orsanine (1 g. 40) à la file.

Elle est, pendant cette longue série, trouvée 13 fois porteur de trypanosomes dans le sang.

Au cours des 15 dernières injections elle a été trouvée 8 fois T+ SR.

Le *11 septembre 1936* : on lui commence une série d'anthiomaline-moranyl (poudre A à raison de 0 g. 50 par injection).

Les trypanosomes disparaissent à partir de la 2e injection et réapparaissent à la 9e et à la 10e injection.

La dose de poudre A est portée alors à 0 g. 75 et la malade reçoit 11 injections. Les trypanosomes ne reparaissent plus.

Le *27 janvier 1937* (fin de série) : OT SR L. C. R. : 0 él. ; 0,22 alb.

Repos 1 mois avec examen de sang tous les 3 jours : négatifs.

Le *15 mars 1937* : OT SR L. C. R. : 2 él. ; 0,18 alb.

Repos 3 mois.

Le *15 juin 1937* : OT SR L. C. R. . 4 él. ; 0,22 alb.

Repos 6 mois.

Le *17 décembre 1937* : OT SR L. C. R. : 0 él. ; 0,18 alb.

Exempt de traitement.

En résumé : Malade traitée sans interruption pendant 1 an avec de l'orsanine et du moranyl-orsanine et non stérilisée.

Stérilisée après une série de 20 injections de poudre A (Rechute à la 9e et 10e).

Cette stérilisation a été contrôlée pendant *13 mois.*

Observation n° 13. — Abeng Akoa, *femme de 39 ans.*

Trouvée trypanosomée le 30 avril 1936 : T+ SR L. C. R. : 20 él. ; 0,35 alb. Poids 47 kg.

Reçoit à la file 29 injections de moranyl-orsanine et tout de suite après 12 injections de moranyl-émétique.

Est trouvée 5 fois porteur de trypanosomes dans le sang au cours de ces 41 injections.

Le *26 février 1937* (fin du traitement précité) : T+ SR L. C. R. : 5 él. ; 0,56 alb.

On lui fait alors 10 injections de moranyl-anthiomaline (poudre B à raison de 1 g. par injection).

Les trypanosomes disparaissent tout de suite.

Le *5 mai 1937* (fin de série) : SR OT L. C. R. : 0 él. ; 0,25 alb.

Repos 1 mois, examens de sang négatifs.

Le *5 juin 1937* : SR OT L. C. R. : 4 él. ; 0,25 alb.

Repos 3 mois.

Le *4 octobre 1937* : SR OT L. C. R. : 0 él. ; 0,38 alb.

Repos 6 mois. Sera revue en avril 1938.

En résumé : Malade non stérilisée (5 fois T +) malgré 41 injections à la file de moranyl-orsanine et d'émétique.

Stérilisée avec 10 injections de poudre B.

Stérilisation contrôlée pendant *7 mois 1/2*.

Observation n° 14. — Ebiangone Mveng, *femme de 46 ans.*

Trouvée trypanosomée le 18 octobre 1935 : T+ SR L. C. R. : 2 él. ; 0,20 alb. Poids 39 kg.

Reçoit du 20 octobre 1935 au 6 juillet 1937 51 injections de moranyl-orsanine (1 g. 40) en 4 séries séparées par des intervalles de 1 mois.

A été, au cours de ces séries, trouvée 7 fois porteur de trypanosomes dans le sang.

5 ponctions lombaires pratiquées ont été normales.

Le *6 juillet 1937* (fin du traitement indiqué ci-dessus) : T+ SR.

Il est fait alors 10 injections de moranyl-anthiomaline (poudre B à raison de 1 g. par injection).

Les trypanosomes disparaissent dès la première injection pour ne plus réapparaître.

Le *20 septembre 1937* (fin de série) : OT SR L. C. R. : 0 él. ; 0,22 alb.

Repos 1 mois avec examen de sang tous les 3 jours : négatifs :

Le *28 octobre 1937* : OT SR L. C. R. : 0 él. ; 0,18 alb.

Repos 3 mois.

Le *24 janvier 1938* : OT SR L. C. R. : 0 él. ; 0,18 alb.

Repos 6 mois.

En résumé : Malade impossible à stériliser malgré 51 injections de moranyl-orsanine.

Stérilisée avec 10 injections de poudre B.

Stérilisation contrôlée pendant 7 mois.

Sur 16 malades que les traitements habituels n'avaient pu stériliser nous avons pu en stériliser 15.

1 échec : Amine Boam (obs. n° 17).

Cette femme qui n'avait pu être stérilisée avec l'orsanine et le moranyl n'a pu être, non plus, stérilisée avec 2 séries de poudre B. Elle est morte cachectique étant toujours positive.

Il faut cependant signaler que cette malade a mal suivi son traitement — s'étant évadée pendant 5 mois alors qu'elle venait de présenter une rechute sanguine.

Nous avons ensuite 2 observations (nos 18 et 19) de malades chez lesquels il n'est pas possible de parler d'une résistance particulière à la thérapeutique habituelle puisqu'ils n'ont reçu chacun que 4 injections de moranyl et 4 injections d'orsanine après avoir été dépistés — mais qui, cependant, ont présenté au cours de ces 8 premières injections 3 rechutes sanguines chacun.

Prévoyant des difficultés dans la stérilisation de ces malades par les moyens habituels, nous avons employé alors le mélange moranyl-anthiomaline. Les trypanosomes ont définitivement disparu.

L'un de ces malades (obs. n° 18) a été contrôlé pendant seulement 3 mois 1/2 mais l'autre a été suivi pendant 8 mois 1/2.

Enfin 3 observations (nos 28, 29 et 30) se rapportent à des malades qui n'avaient pu être stérilisés par de longs traitements et chez lesquels les trypanosomes ont disparu avec le moranyl-anthiomaline.

Cependant aucune conclusion ne peut être tirée de ces 3 cas car 2 sont encore en traitement et 1 vient de voir maintenant sa série terminée.

En résumé : Nous avons employé le mélange moranyl-anthiomaline, dans 25 cas où la stérilisation n'avait pu être obtenue ou bien paraissant difficile à obtenir avec les agents thérapeutiques habituels.

Nous avons eu :

4 décès en cours de traitement (obs. nos 31, 32, 33 et 34) dus soit à la trypanosomiase, soit à une maladie intercurrente.

1 échec (obs. n° 17).

3 cas de ces malades étant encore en traitement, aucune conclusion ne peut être tirée (obs. nos 28, 29 et 30).

17 succès observés et contrôlés pendant des durées variant entre 15 et 3 mois.

Conclusions

Le mélange anthiomaline-moranyl semble particulièrement efficace préparé suivant la formule B :

Moranyl.	10 g.
Anthiomaline	1 g. 80

employé à la dose de 2 cg. par kg. et injecté dans les veines, en solution au 1/20 (1 injection par semaine). C'est un médicament non dangereux à ces doses.

La présence de traces d'albumine ne doit pas faire arrêter le traitement.

Au point de vue de son emploi, ce mélange est à éliminer lorsqu'on veut agir sur le liquide céphalo-rachidien, son action étant nulle ou médiocre.

Au point de vue stérilisation sanguine, ce mélange nous apparaît comme un médicament de tout premier ordre. A la lecture de nos observations une phrase se retrouve constamment : « Le malade est alors traité au moranyl-anthiomaline et les trypanosomes disparaissent pour ne plus revenir ».

Dans l'emploi de ce produit comme stérilisant nous avons eu 1 seul échec certain (obs. n° 17). Tous les autres malades ont été stérilisés.

Ce mélange peut donc être employé avec succès comme traitement d'attaque chez les nouveaux malades positifs (et à liquide céphalo-rachidien normal), mais ce n'est pas là sa véritable indication. A notre avis, il est indiqué surtout chez les malades résistants aux thérapeutiques habituelles. Là, il permet d'obtenir des stérilisations rapides alors que les autres médicaments ont échoué.

On l'emploiera :

Soit chez des malades traités depuis longtemps et présentant fréquemment des rechutes sanguines.

Soit chez de nouveaux malades, au début d'un traitement, et chez lesquels les trypanosomes reparaissent dans la circulation toutes les 2 ou 3 injections.

Le fait qu'un malade présente un liquide céphalo-rachidien altéré ne doit pas faire rejeter l'utilisation du mélange anthiomaline-moranyl si, par ailleurs, son emploi est indiqué en raison de rechutes sanguines. En effet, au point de vue social, il importe au premier chef de stériliser les réservoirs de virus ayant une particulière résistance aux médicaments arsenicaux. Une fois le malade stérilisé, on pourra alors s'occuper d'agir sur son liquide céphalo-rachidien en instituant un traitement à la tryparsamide.

En somme, le mélange anthiomaline-moranyl qui nous a donné d'excellents résultats pour la stérilisation des malades résistants aux trypanocides habituels, nous apparaît comme un médicament d'une importance sociale énorme qui seul, à l'heure actuelle, permet de stériliser des malades constituant des réservoirs de virus particulièrement dangereux en raison du temps pendant lequel ces malades peuvent répandre leurs germes et surtout en raison de la nature même de ces germes qui ont déjà subi l'action de médicaments trypanocides et qui leur ont résisté.

Travail du Centre d'Instruction d'Ayos (Cameroun).

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 6 JUILLET 1938

PRÉSIDENCE DE M. E. ROUBAUD, PRÉSIDENT.

NÉCROLOGIE

G. FRANCHINI

(1879-1938)

Notre Collègue le professeur G. FRANCHINI, Directeur de l'Institut de Pathologie coloniale de Modène et Membre Associé de notre Société, est décédé subitement le dimanche 2 juillet, au cours d'une excursion en automobile qu'il effectuait avec un groupe de ses élèves à Zocca, dans la Province de l'Emilie.

De famille bolognaise, G. FRANCHINI, originaire de S. Pietro Capoprime, fit toutes ses études à l'Université de Bologne. Après avoir passé sa thèse de médecine en 1904, il séjourna trois ans à Florence pour se perfectionner en Clinique générale, puis à Berlin.

Dès 1910, il commença à s'orienter spécialement vers l'étude des maladies coloniales, à Londres, à Bruxelles, à Rome ; puis il vint suivre à Liverpool, en 1912, l'enseignement spécial de l'Ecole de Médecine Tropicale.

En 1914, A. LAVERAN l'accueillit à Paris dans son laboratoire de l'Institut Pasteur et, pendant plusieurs années, les deux auteurs colla-

borèrent assiduement à des recherches sur les flagellés d'insectes et l'infection expérimentale des mammifères de laboratoire par différents types de ces flagellés. Il publia également, à cette époque, nombre d'observations sur les Protozoaires sanguicoles des vertébrés, sur les Flagellés et Protozoaires divers des insectes et des plantes à latex. Ces recherches lui valurent, en 1920, un Prix Montyon de l'Institut.

En 1923, G. Franchini quitta l'Institut Pasteur pour prendre la direction de l'Ecole de perfectionnement en Pathologie coloniale, créée à l'Université de Bologne à l'usage des médecins et infirmiers destinés aux colonies italiennes. Il fut également chargé d'y assurer le premier enseignement de Médecine coloniale organisé jusqu'alors en Italie. A la fin de 1929, ce centre d'activité médicale coloniale fut transféré à Modène et G. Franchini devint directeur de l'Institut de Pathologie Coloniale de cette ville. Cet Institut reçut, en 1930, une orientation particulièrement clinique et prit, en raison de son importance que les événements extérieurs ne devaient cesser d'accroître, la dénomination de Clinique des maladies tropicales et subtropicales.

L'activité déployée par G. Franchini, tant pour la Direction de son Institut et la formation de ses élèves que pour la recherche scientifique pure, ne s'est jamais démentie. Les nécessités de sa carrière l'amenèrent à effectuer de nombreux voyages ou des missions dans les différentes régions tropicales ou subtropicales du monde. Ces déplacements le ramenaient périodiquement et fidèlement à l'Institut Pasteur auquel il conservait le plus entier attachement.

Notre Société, qui l'avait accueilli parmi ses correspondants étrangers en 1916, l'élevait en 1933 au rang de Membre Associé. Elle déplore profondément la fin si imprévue de ce robuste travailleur dont la perte met en deuil aujourd'hui la science coloniale et la nation italienne.

CORRESPONDANCE

MM. E. Peyre, G. Pieri et G. Zottner adressent des remerciements à la Société pour leur élection en qualité de Membres Titulaires.

IIIe CONGRÈS ASSOCIÉS INTERNATIONAUX DE MÉDECINE TROPICALE ET DU PALUDISME

Amsterdam-Rotterdam, 24 septembre-1er octobre 1938

Participation française.

I. — MÉDECINE TROPICALE :

1. *Maladies de carence.* — Rapporteurs : Professeur MOURIQUAND et Docteur A. THIROUX.

2. *Filariose.* — Rapporteur : Professeur H. GALLIARD.

3. *Leptospiroses.* — Rapporteur : Docteur M. VAUCEL.

Participant invité : Professeur A. PETTIT.

4. *Fièvre jaune.* — Rapporteur : Docteur C. MATHIS.

Participants invités : Docteur J. LAIGRET et Docteur G. STEFANOPOULO.

5. *Vaccination contre la peste.* — Rapporteurs : Docteurs P. GIRARD et J. ROBIC.

II. — PATHOLOGIE TROPICALE COMPARÉE :

1. *Lutte contre la rage.* — Rapporteurs : L. BALOZET et Docteur P. REMLINGER.

2. *Rickettsioses.* — Rapporteur : Docteur G. BLANC.

Participant invité : Docteur P. GIROUD.

3. *Destruction des glossines.* — Rapporteur : Professeur G. LAVIER.

III. — PALUDISME :

Participants invités :

Professeur E. BRUMPT.
Professeur E. ROUBAUD.
Professeur EDM. SERGENT.
Docteur H. MORIN.
Docteurs M. GAUD et G. SICAULT.

*
* *

FILMS CINÉMATOGRAPHIQUES

G. BLANC : Vaccination contre le Typhus exanthématique au Maroc.

H. GAUD et G. SICAULT : Campagne antipaludique au Maroc.

P. GIRARD et J. ROBIC : Vaccination antipesteuse à Madagascar.

ED. SERGENT : *a*) Paludisme en Algérie ; *b*) Le sérum anti-scorpion en Algérie.

CONFÉRENCE

LA MALADIE DE CARRION OU VERRUGA DU PÉROU. LES DERNIÈRES ACQUISITIONS

Par E. ESCOMEL

Définition. — La maladie de CARRION ou Verruga péruvienne est une maladie endémique dans certaines vallées du centre du Pérou, caractérisée par de l'anémie, des douleurs rhumatoïdes, de l'asthénie et de la fièvre, et maintes fois terminée par une éruption cutanée qui lui est particulière.

Synonymie. — On l'appelle *maladie de* CARRION en l'honneur de l'héroïque étudiant péruvien qui s'auto-inocula le contenu d'un verrucome, afin d'étudier sur lui-même l'évolution de la maladie. Il contracta une fièvre grave, mortelle, démontrant ainsi expérimentalement l'unité de la verruga du Pérou.

Le nom de *Verruga* vient de la ressemblance qu'offrent certains éléments de l'éruption avec les papillomes cutanés, appelés *verrugas* par les autochtones du pays.

La dénomination de *fièvre de l'Oroya* est impropre car la maladie n'existe pas dans l'Oroya. On l'appelle ainsi parce qu'au moment de la construction du chemin de fer allant à cette ville, beaucoup d'ouvriers qui descendaient dans les vallées furent atteints par l'endémie.

Historique. — La maladie de CARRION a une histoire vraiment héroïque qui mérite d'être consignée. Il y a une cinquantaine d'années, les malades des régions verruqueuses étaient absolument persuadés qu'en buvant de l'eau, ils contractaient la maladie. La faculté de Médecine, désirant connaître la vérité sur cette assertion, nomma trois de ses plus remarquables professeurs, les Docteurs LÉON, VILLAR et RIOS pour qu'ils poursuivent une enquête sur les lieux d'origine de la maladie.

Ces médecins, après des études infructueuses, crurent que la meilleure manière d'arriver à la vérité c'était de boire de l'eau et d'attendre l'évolution de la maladie. Ils tirèrent au sort et ce fut le Docteur LÉON qui fut désigné pour faire la dangereuse expérience. Il but son verre d'eau tandis que ses camarades buvaient de la bière : les jours passèrent, et rien ne se manifesta.

Quelques années après, CARRION, voulant démontrer l'unité de cette maladie qui tuait quelquefois sans éruption et d'autres fois guérissait après éruption, s'inocula délibérément le sang d'une

verruga cutanée. 21 jours après il commença à ressentir les symptômes de la fièvre qui peu à peu le conduisit à la mort, sans avoir présenté d'éruption. Quelques jours avant de mourir il dit à ses amis : « Je ne suis pas encore mort : maintenant c'est à vous de finir l'œuvre commencée, suivant le chemin que je vous ai tracé ». Carrion mourut héroïquement, après avoir démontré, par le sacrifice de sa vie, l'identité de la verruga éruptive et de la fièvre grave sans éruption.

Le Docteur Garcia Rossell, étudiant l'action de la transfusion sanguine comme traitement de la maladie, s'inocula accidentellement le sang d'un très grave malade fébrile qui mourut, alors que lui-même eut une fièvre avec éruption dont il guérit. L'expérience de Carrion s'était produite en sens inverse : inoculation d'un verrucome avec production de fièvre grave mortelle, d'une part, inoculation de fièvre grave mortelle, avec production de fièvre éruptive bénigne, d'autre part.

Le 30 avril 1937, le Professeur Kuczynski s'inocula, à l'avant-bras gauche, plusieurs cultures très condensées d'origines différentes, provenant de malades atteints de fièvre grave de Carrion et qui moururent par la suite. Pour faire ces expériences M. Kuczynski écrit : « Dans l'impossibilité de suivre des observations cliniques, comme je l'aurais voulu, je devais appliquer une expérimentation personnelle qui a sa seule excuse dans le fait que les idées que j'ai exposées, si elles sont justes, doivent permettre à l'investigateur une expérience concluante. Je veux dire que le facteur de l'immunité physiologique doit protéger l'individu, ou contrôler les forces de réactions par des préparations riches en Vitamine B_1.

Le 17 mai, M. Kuczynski commença à ressentir les symptômes de la fièvre grave de Carrion, avec des douleurs articulaires, une très forte asthénie, de l'anémie et une fièvre qui, un jour, atteignit 40°4, ce qui était très grave. Il commença alors le traitement par la vitamine B_1 soit seule soit additionnée de vitamine C. Ce traitement, énergiquement mené, atténua considérablement les symptômes ; c'était là une très belle acquisition pour la thérapeutique de la maladie.

Le sang de M. Kuczynski donna des cultures de bartonelles au docteur Montoya, au laboratoire de l'Hôpital Soayza.

La suppression de la vitamine B_1 amena une aggravation qui nécessita une reprise de cette médication.

Le 10 septembre, le Professeur Daniel Mackehenie montrait à l'Académie de Médecine M. Kuczynski, avec deux énormes verrucomes à l'avant-bras dont l'un tout près de s'ulcérer (fig. 1) et une série de petits verrucomes qui furent excisés et étudiés par M. Mackehenie, avant et après un traitement intensif par la vita-



Fig. 1. — Verrucomes du bras (cas du Dr Kuczynski).



Fig. 2. — Verrucome du bras (cas du Dr Kuczynski) après 10 jours de traitement par la vitamine B[1].

mine B_1 (fig. 4). Il existait aussi des verrucomes miliaires sur le front, sur la paupière droite et sur les jambes.

MM. MONTOYA et JIMENEZ cultivèrent des bartonelles du sang de M. KUCZYNSKI et l'inoculèrent à l'arcade sourcillière d'un *Macacus rhesus*, des verrucomes très nets se formèrent.

D'autres inoculations de cultures massives que se fit faire M. KUCZYNSKI au bras droit donnèrent des verrucomes qui, par les voies lymphatiques, atteignirent les ganglions où les bartonelles s'installèrent et produisirent des lésions histologiques verruqueuses.

Par ce qui précède, on voit les raisons que j'ai eues de décrire l'histoire *héroïque* de la Maladie de CARRION : un médecin qui a bu un verre d'Eau de Verrugas, pensant contracter la maladie et peut-être en mourir ; CARRION qui s'inocula le sang d'un verrucome et étudia la maladie, jusqu'à ce que *ses sens ne lui permissent plus de le faire* ; enfin le Professeur KUCZYNSKI qui, ne *sachant pas que la vitamine B_1* pouvait le guérir, n'hésite pas à pratiquer l'auto-inoculation de plusieurs cultures de bartonelles entraînant une fièvre grave (40°4) et les constatations suivantes :

— Production de verrucomes, dont quelques-uns très grands, aux endroits inoculés.

— Production de verrucomes dans les ganglions par voie lymphatique et par inoculation sous-cutanée.

— Culture du sang, inoculation au *Macacus rhesus*, avec production de verrucomes aux points d'inoculation.

— Amélioration par la vitamine B_1 et aggravation des symptômes lorsqu'on arrêtait ce traitement.

M. MACKEHENIE a eu raison de dire en parlant des sacrifices réalisés par les héros de l'histoire de la verruga : « Effort constant de la volonté et de l'abnégation, qui mène l'homme à réaliser des faits extraordinaires, au service de Dieu, de son prochain ou de la Patrie ».

Distribution géographique.

La distribution géographique détaillée se trouve dans l'œuvre magistrale du Professeur ODRIOZOLA, *La Maladie de Carrion*, qui a été dernièrement revue et complétée par le Professeur REBAGLIATTI.

D'après ODRIOZOLA, les zones verruqueuses les plus étendues se trouvent sur une section longitudinale du territoire, situées sur le versant occidental des Andes entre 5°55 et 13° de latitude sud, sur une largeur variable comprise entre l'altitude (au-dessus du niveau

de la mer) de 500 à 1.000 m. au plus bas, à une distance de 30 à 100 km. de l'Océan, et 2.500 à 3.000 m., au plus haut, dans la partie orientale. C'est la région prédominante de la verruga ; le foyer le plus septentrional est à Olmos et le plus méridional entre Janyos et Cañete, au sud de Lima.

On observe encore la verruga dans la région « interandine » sur les rives du fleuve Marañon entre 5°40 et 9°35 de latitude sud. La maladie existe aussi dans quelques rares localités du commencement de la forêt, qui correspond aux affluents de la rivière Heuallaga. Ceci doit être bien précisé et contrôlé.

Jusqu'à présent la verruga n'a jamais été constatée hors de ces régions au Pérou. Une maladie l'accompagne, presque dans les mêmes limites, c'est la *Leishmaniose américaine* de la Sierra, tégumentaire, de forme sèche ou *Uta*, différente pour moi de la leishmaniose de la jungle qui atteint presque toute la forêt américaine et est dénommée, au Pérou, leishmaniose américaine humide, muqueuse var. *espundia*.

Deux choses encore sont à remarquer dans cette zone : l'existence de plantes xérophyles ou lactescentes signalées par Maldonado (*Jatropa basiacantha*) *huanarpo macho*, (*J. macranta*) *huanarpo hembra*, (*Orthopterygium huancoy*) *brincamoza*, *mito*, (*Carria candicans*) *pate* d'une part, et, d'autre part, la permanence de phlébotomes : *Phlebotomus verrucarum* de Townsend ; *Phlebotomus pervense* de Noguchi et Shannon, insecte qui transmet la Maladie de Carrion et peut-être aussi la *Uta* ou leishmaniose tégumentaire de la montagne.

Des études se font dans ce sens ; nous citerons le résultat obtenu par Phannon sur un travailleur qui se prêta volontairement à la piqûre d'une *titira* (nom régional du phlébotome) et d'autres expériences qui confirment les données de la clinique et la croyance populaire. L'*Uta* existe jusqu'à 1.000 m. d'altitude (Rebagliatti), ce qui confirme encore la différence de la leishmaniose de la jungle.

On a rencontré aussi des *Culex* et des Anophèles, qui ont été classés, à Paris comme *Anopheles pseudo-punctipennis* (Ex. *Anopheles peruvianus*), *Anopheles argiritarsis* et *Anopheles bellator*.

Symptomatologie.

Incubation. — L'incubation varie entre 16 et 22 jours après la piqûre des titiras infectées. D'après les expériences de Noguchi, Mackehenie, Hercelles, Battistini, Kuczynski et autres, chez les animaux la durée minimum de l'incubation est de 10 jours ; chez l'homme, elle est plus longue, comme nous venons de le dire :

21 jours pour l'inoculation légendaire de Carrion, et 17 jours pour celle de Kuczynski.

La maladie de Carrion présente deux périodes : *a)* la période pré-éruptive ou phase hémato-fébrile ; *b)* la période éruptive ou phase histioïde.

a) *Période pré-éruptive ou hématique.* — Le début se caractérise par de l'affaiblissement général, des douleurs rhumatoïdes, de l'anémie progressive et intense puis l'élévation de la température avec splénomégalie.

Si l'on ne tient pas compte du lieu d'origine du malade, le diagnostic, au commencement de la maladie, même avec l'aide du laboratoire, est difficile ; mais si, dès le premier examen de sang, coloré par le Giemsa, on rencontre des bartonelles teintées en violet à l'intérieur des hématies colorées en rouge brique, alors le diagnostic de Maladie de Carrion est certain.

Dans plusieurs cas, j'ai vu dans les préparations sanguines de petits bacilles de 1 1/2 à 2 μ de long, bien différents de ceux des maladies typhoïdiques, colorés en violet, dans le plasma sanguin, la fièvre n'ayant pas encore atteint 38° ; la culture resta négative 3 ou 4 jours, après quoi on vit les bacilles s'accoler à la surface des hématies. Il y eut un cas très caractéristique, le bacille en division ayant une partie accolée à l'hématie et l'autre encore libre, quoique adhérente à celle qui était fixée sur le globule rouge. 3 ou 4 jours après, on trouvait beaucoup de bartonelles d'apparence nette dans les hématies, l'hémoculture devenant positive quand la fièvre dépassait 38°5. Je signale ce fait d'accord avec Hercelles et Aldana, expérimentateurs, qui pensent que la bartonelle n'envahit pas l'hématie elle-même, mais s'accole à sa surface, l'endommageant ainsi par ce parasitisme périphérique.

Le malade, dont l'asthénie augmente, a une anémie très intense arrivant à 1 million et même moins d'hématies par mm^3 de sang. La fièvre s'élève, surtout le soir, on observe de l'hypertrophie ganglionnaire ; le sang devenant de moins en moins coagulable, il se produit de petites hémorragies cutanées (pétéchies) ou des hémorragies organiques plus considérables. Cette période dure 2 semaines et plus ; la polynucléose est intense ; on peut obtenir, à ce moment, la culture hématologique des *Bartonella bacilliformis* qui abondent dans la circulation, en proportion avec la gravité de la maladie (1).

Dans cet état, deux cas se présentent :

1° Ou bien la fièvre continue à s'élever, l'anémie et la prostration

(1) Mackehenie a fait de belles études pour établir la parenté de la Maladie de Carrion avec les Rickettsioses.

s'accentuent, la moelle osseuse, la rate et le foie se prennent, les hémorragies deviennent plus intenses, l'intelligence se trouble, le nombre des bartonelles augmente considérablement dans les hématies et la mort survient dans 99 o/o des cas;

2° Ou bien la fièvre commence à descendre et l'éruption apparaît avec la migration des bartonelles des hématies vers les histioblastes des verrucomes et les cellules réticulo-endothéliales. La guérison s'ensuit, c'est la forme bénigne de la Maladie de Carrion.

b) *La période éruptive ou phase histioïde.* — Après une durée plus ou moins longue des symptômes graves, la réaction mésenchymateuse commence; une éruption apparaît sous forme de petites éminences, plus appréciables au toucher qu'à la vue, quelquefois là où s'étaient produites des pétéchies — petites hémorragies d'hématies pleines de bartonelles — et servant de base à la réaction éruptive. L'éruption commence généralement par les membres et du côté de l'extension.

D'après l'endroit d'implantation et le degré de développement, il existe trois formes cliniques de verruga : la *verruga miliaire*, très petite et intradermique ; la *verruga nodulaire*, sous-dermique, de taille plus grande ; la *verruga mulaire*, géante, qui ulcère presque toujours la peau et la perfore. On peut observer parfois les trois formes chez un même malade.

Toutes ces formes ne sont que le même processus verruqueux, modifié uniquement par les conditions d'ensemencement et de terrain.

L'éruption est soit discrète, soit confluente et, en regardant un malade atteint par la forme miliaire courante, on le croirait parsemé de cerises, naines et mûres. Parfois on ne voit qu'une seule verruga énorme de la taille d'une orange, ulcérée, et qu'un examen superficiel ferait prendre pour un cancer. Dans certains cas, l'éruption se fait d'une seule poussée, dans d'autres, par poussées successives, alternant ou non avec les diverses formes de la maladie.

Régression de l'éruption. — Après un temps très variable mais quelquefois très long, l'éruption se flétrit peu à peu, les verrugas diminuant progressivement de taille jusqu'à disparition totale.

Ordinairement l'éruption ne laisse pas de traces de son passage ; cependant, nous avons pu observer un cas où, trois mois après la disparition de l'éruption, il restait une petite tache noirâtre, à la place de chaque verruga.

Presque tous les symptômes graves s'atténuent en même temps que l'éruption : la fièvre tombe, la rate diminue de volume, les douleurs sont moins fortes, à tel point que les malades peuvent vaquer à leurs occupations journalières, et les bartonelles abandonnent presque toutes les hématies pour s'installer sur le réticulum

endothélial vasculaire et intraverrucomateux, mais il est des cas où la fièvre et les autres symptômes persistent, et dans ce cas le pronostic est presque toujours fatal, surtout lorsque l'éruption se flétrit peu après son apparition.

Bartonellose fruste. — Comme dans toutes les maladies infectieuses, des conditions spéciales d'immunité naturelle permettent la pullulation du germe dans le corps humain sans que les symptômes se manifestassent sinon d'une manière faible ou fugace, et la guérison rapide en résulte.

J'ai soigné une femme qui passa une nuit dans une zone verrucogène. Vingt jours après elle commença à souffrir de douleurs articulaires, à éprouver de la faiblesse, un peu d'anémie et une petite fièvre qui ne dépassait pas 37°5 ; j'examinai le sang et trouvai des bartonelles typiques dans quelques hématies. Je lui ordonnai de la quinine mélangée à du quinquina, comme toujours dans les cas de petite fièvre, et un tonique vitaminé le « Pabutole ». Peu à peu la fièvre disparut, de même que les bartonelles, sans aucune éruption, à mon grand étonnement. J'ai revu depuis cette femme qui est complètement guérie : son sang est normal, sans aucune trace de bartonelles.

Bartonellose latente. — Avec Mackehenie, j'ai observé des cas où la bartonelle vit dans le sang pendant de longues périodes, sans donner de symptômes apparents ; de temps en temps, la bartonelle entre en activité et provoque des poussées d'anémie et d'éruption qui guérissent spontanément. Je me rappelle un cas très démonstratif à ce sujet : un homme contracta la maladie de Carrion à Ancash, eut une bonne éruption et guérit. Il partit en Europe, où il resta pendant 20 ans ; il retourna à Lima, sans passer par aucune localité verruqueuse, et vint se faire enlever par moi un verrucome de la taille d'un petit pois sur l'orteil du pied droit. Il me dit alors que, pendant les 20 ans de son séjour en Europe, il s'était fait enlever de temps en temps un ou plusieurs verrucomes égaux à ceux qu'il avait eus lors de son éruption à Ancash.

Le cas me parut très extraordinaire : je fis l'examen histo-bactériologique de la tumeur et je trouvais effectivement un verrucome typique avec de très nettes bartonelles, surtout coccoïdes.

Voilà donc un cas où la bartonelle vécut dans un organisme pendant 20 ans, sans tuer le malade. Il est très intéressant, pour l'étude étiologique de la bartonellose, de voir ce porteur de germes qui, pendant une vie entière, aurait été capable d'infecter les phlébotomes qui auraient pu le piquer et propager ainsi la maladie s'il était resté dans une zone verrucogène ou à phlébotomes.

Bartonellose inapparente. — Mackehenie a démontré la présence de bartonelles dans le sang de personnes ne présentant aucun

symptôme de maladie ; ce fait est aussi très intéressant relativement à la transmission de la maladie par le phlébotome.

Bartonellose récidivante. — La maladie est parfois capricieuse, car, au lieu d'arriver à la guérison après la régression de l'éruption, une nouvelle poussée de fièvre, suivie d'une autre éruption, se présente et ainsi de suite, jusqu'à la mort du sujet ; le prolongement indéfini de ces rechutes donne à la verruga une certaine ressemblance avec quelques maladies à Protozoaires.

Caractères macroscopiques du verrucome.

Ils se présentent sous deux formes :

1° *Celle de croissance ;*

2° *Celle de régression.*

1° *Période de croissance :* a) *verrucome miliaire.* (Nous avons employé le nom de verrucome, en 1901, dans notre thèse de Lima). — Il naît sur le derme interpapillaire, sous la forme d'une petite tache, circonscrite à un petit bouton plus appréciable au toucher qu'à la vue, celui-ci grandit peu à peu et sa coloration rougeâtre démontre l'abondance des vaisseaux et leur rôle important dans son développement.

D'après le nombre des verrucomes, l'éruption est *discrète* ou *confluente*, d'après la forme, la tumeur est *sessile* ou *pédiculée.*

Quelques verrucomes *unilobulaires* atteignent la taille et la couleur d'une cerise mûre, à la surface lisse, sphérique et régulière ; par contre, d'autres présentent des sillons superficiels qui correspondent à des segmentations internes : ce sont les *multilobulaires.*

Nous avons décrit des variétés de verrucomes miliaires, de forme et de structure diverses, dont la description ne peut figurer dans une étude condensée comme celle ci (fig. 3).

b) *Verrucome nodulaire.* — Il commence à se développer dans le tissu cellulaire sous-cutané, en augmentant de volume progressivement et donnant au toucher la sensation d'un ganglion hypertrophié. Quelques jours après, il fait saillie sous la peau, mais sans l'ulcérer. Le diagnostic est facile, lorsqu'il est associé aux autres symptômes de la maladie. Le verrucome nodulaire peut prendre une forme ovoïde, avec 1 cm. ou 2 de diamètre et même plus.

c) *Verrucome mulaire.* — Lorsque le verrucome nodulaire atteint un grand développement, presque toujours avec ulcération de la peau, il se présente sous l'aspect d'une tumeur très vasculaire, avec des lobulations irrégulières, à la manière parfois d'un paquet hémorroïdal enflammé. Il s'agit alors de la forme *mulaire* géante, ulcérante, qui saigne facilement, unique ou multiple, atteignant

parfois la taille d'une mandarine et plus rarement celle d'une orange.

Il est rare que le *verrucome mulaire* n'ulcère pas la peau et ne prenne la coloration groseille que nous venons de décrire.

Régression. — Parvenus à leur complet état de développement, les verrucomes pâlissent d'abord et peu à peu diminuent de volume, jusqu'à disparaître sans laisser aucune trace.



Fig. 3. — Verrucome miliaire.

Les *verrucomes mulaires* suivent la même évolution, mais comme quelques-uns sont ulcérés et secondairement infectés, la régression se fait en formant des croûtes ou de pseudo-membranes qui favorisent la résorption tumorale de l'éruption, en un temps variable car on a vu des repousses se produire quelquefois, interrompant la marche de la régression curative normale.

Caractères micrographiques.

En 1902 nous avons publié à Paris notre thèse « Anatomie pathologique du Verrucome de Carrion » dans les *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie de Paris.* Nous y avons fait une

large description histologique de toutes les formes de verrucome, dans les périodes de naissance, de croissance, d'état et de régression (fig. 4 et 5). Observant que les cellules de la tumeur sont différentes des leucocytes et des cellules conjonctives réactionnelles. Nous leur donnâmes le nom de cellules verruqueuses. Leur rôle et leur nature furent connus postérieurement.

Le fait qu'il s'agit d'une tumeur histiocytaire et non pas d'un simple granulome est bien d'accord avec notre dénomination de verrucome.

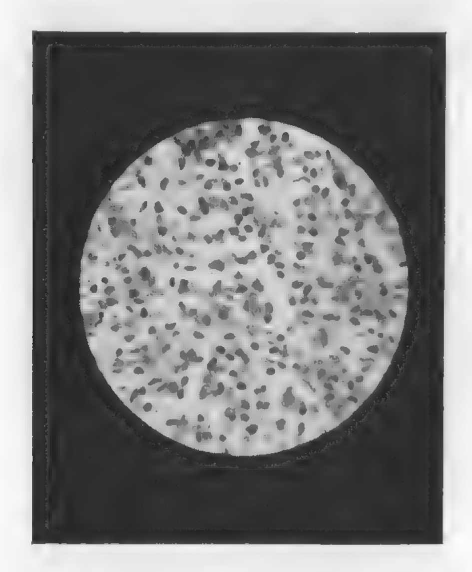


Fig. 4. — Histologie typique d'un verucome (cas du Dr Kuczynsky).

Les bartonelles ensemencées dans le tissu sous-cutané, soit dans quelques hématies échappées par les crevasses capillaires, soit par quelques cellules endothéliales, la multiplication cellulaire défensive commence et se continue peu à peu jusqu'à ce qu'elle constitue le premier bouton verruqueux, avec ses cellules histiocytaires, des leucocytes polynucléaires et quelques mononucléaires, quelques rares cellules plasmatiques, une grande quantité de vaisseaux, par prolifération luxuriante de cellules angioblastiques ; le tout est soutenu par une trame conjonctive que nous avons bien distinguée des cellules en les disséqant au pinceaux.

Nous avons trouvé des bartonelles très abondantes dans quelques-unes de ces cellules, les unes bacilliformes, les autres cocciformes et enfin d'autres chlamidosporiques, établissant une fois de plus

l'unité histologique de la maladie de même que l'unité parasitaire sous ses deux formes bacilliforme ou rickettsiforme et cocciforme. Ces constatations ont été aussi faites par Da Rocha Lima, la Commission Américaine présidée par le Professeur Strong, Marquez da Cunha, Muniz, Hercelles et Mackehenie qui s'est spécialisé dans l'anatomie pathologique du verrucome.

Sur un verrucome d'un malade mort malgré l'éruption, nous trouvâmes aussi dans le tissu verruqueux des bacilles que Tamayo, Biffi, Gastiaburir et Ribeyro ont considérés comme une des symbioses aggravantes de la maladie de Carrion.

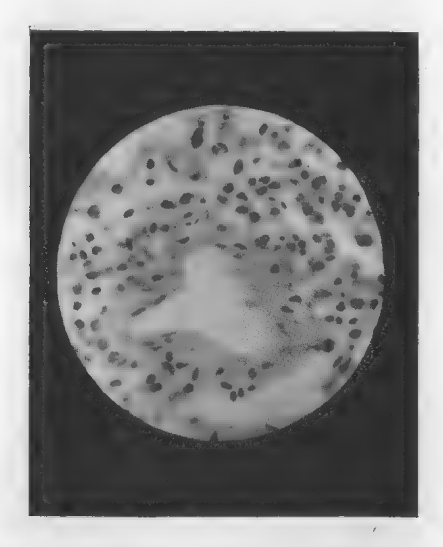


Fig. 5. — Réaction périvasculaire. Cellules plasmatiques et adventitiales.

Le petit bouton verrucomateux grandit peu à peu. Parfois une poussée capillaire fait venir un autre nodule à côté du premier, séparé par un gros faisceau de tissu conjonctif. D'autres boutons poussent dans le voisinage, restant la plupart du temps couverts par l'épithélium cutané qui s'ulcère parfois en donnant lieu à des hémorragies parfois tenaces.

S'il s'agit de *nodulomes*, ils sont plus éloignés de la couche épidermique cutanée.

Lors de la régression, les cellules se résorbent petit à petit et il ne reste en général aucune trace cicatricielle. Dans le cas de M. Kuczynski, l'administration de Vitamine B_1 fit rapidement disparaître les cellules actives du verrucome, bien avant que la trame fibreuse fût détruite.

Agent causal.

L'agent causal est *Bartonella bacilliformis*, découvert en 1905 par le docteur Alberto Barton, illustre investigateur. Trouvant un parasite nouveau il le dénomma « Corps endoglobulaire de la Verruga ». Le Prof. Strong, de l'Université de Harvard, qui vint avec ses collaborateurs étudier la verruga au Pérou, contrôla la découverte et créa le nouveau genre *Bartonella* et l'espèce *bacilliformis*, en l'honneur de Barton.

En colorant le sang d'un verruqueux par le Giemsa, on voit des parasites ayant une forme bacillaire, de 1/2 à 2 µ de long sur 1/3 à 1/2 µ de large, donc très fins, colorés en violet, avec parfois des granulations plus foncées, sur le fond rouge brique des hématies qui les contiennent. Parfois ces bacilles sont un peu plus longs et fréquemment ils sont unis à d'autres éléments, formant une ligne brisée. D'autres bacilles ont deux granulations bi-polaires; d'autres plusieurs granulations en chapelet. Il en est en forme de V et d'Y.

Les bacilles que j'ai vus dans le plasma sanguin, avant l'envahissement des globules rouges, étaient presque uniformes, adoptant les formes sus-mentionnées au fur et à mesure du progrès de la maladie, aussi j'adopte la dénomination de *bacilliforme*, donnée au parasite par le professeur Strong et acceptée par la majorité des pathologistes péruviens.

Dans les tissus, dans certains verrucomes et dans le liquide pseudo-purulent d'un verrucome phlycténiforme que j'ai examiné et dans certaines cultures on trouve abondamment la forme dénommée par Hercelles *coccoïde*, tenue par lui comme le vrai parasite et considérée par Marquez da Cunha comme une forme de division du parasite, comme une graine à la manière de ce qui se passe pour perpétuer l'espèce chez quelques végétaux supérieurs, à déhiscence, telles les légumineuses par exemple.

Les microbes se voient surtout à l'étape fébrile de la maladie, sur les hématies, et ils sont d'autant plus nombreux que la fièvre est plus élevée et les symptômes cliniques plus graves. Le bacille est alors facilement cultivable. A la fin de la *phase hématique* de la maladie, d'après Weiss, la bartonelle change de place et, laissant les hématies, se loge dans les cellules du réticulum endothélial.

Alors vient la *phase histioïde* ou éruptive, macroscopique ou microscopique, avec des néoformations cutanées ou sous-cutanées verrucomateuses, formées par des éléments histioïdes ou angioblastiques, plus ou moins chargés de bartonelles, qui affectent alors la

forme coccoïde avec, parfois, des éléments bacilliformes, *réaction allergique* qui nous dit que le malade va presque sûrement guérir.

Da Rocha-Lina et Marquez da Cunha ont trouvé, dans les éléments endothéliaux, la forme bacillaire typique de la bartonelle, à côté de la forme coccoïde et d'autres intermédiaires bacilliformes, avec une vacuole centrale blanche entre deux extrémités obscures.

La bartonelle ne prend pas le Gram, observée à frais, elle est mobile ; cette mobilité a été différemment interprétée par plusieurs auteurs (Hercelles).

En somme, les deux formes décrites correspondent à un seul et même parasite *Bartonella bacilliformis*, dans ses diverses phases de développement, agent causal unique de la maladie de Carrion (fièvre de l'Oroya et éruption de verruga).

Cultures. — En 1925 Noguchi et Battistini, d'une part, et Hercelles, de l'autre, cultivèrent la bartonelle. Les premiers le firent en ensemençant le sang d'un malade sur le milieu de Noguchi pour leptospires ; ils obtinrent en même temps des cultures de bartonelles en ensemençant un fragment de verrucome ; les inoculations de leurs cultures au singe furent *positives*, ce qui était alors une grande découverte.

Hercelles réalisa la culture dans du bouillon simple et dans du bouillon glucosé, en partant soit du sang, soit d'un verrucome éruptif. A présent, les cultures se font dans tous les laboratoires de Lima. On emploie du bouillon glucosé ou de l'agar glucosé avec addition de sang humain. La température optima est comprise entre 28° et 30°, il n'y a pas d'inconvénient à la maintenir à 37°. Au bout du troisième jour, à la ligne de séparation du bouillon et des globules rouges de l'hémoculture, une zone blanchâtre et granuleuse commence à se former ; six à huit jours après, cette zone s'agrandit et sur la partie supérieure du bouillon, une pellicule blanche se forme ; sous la surface, on trouve également des germes ; ceux-ci sont petits, cocciformes, mobiles et négatifs au Gram.

Le meilleur procédé de coloration est celui du Giemsa lent, comme on le fait pour le diagnostic clinique, directement en partant du sang d'un malade fébricitant.

Il est bien entendu que, *si on voit des bartonelles sur une préparation de sang, elles sont si typiques et si caractéristiques que l'hémoculture devient inutile*, de même que la présence de bacilles de Koch dans un crachat, rend inutile d'autres recherches pour faire le diagnostic de tuberculose.

Inoculations. — Beaucoup d'expérimentateurs ont obtenu la reproduction de la maladie par l'inoculation directe aux animaux de sang de malades ou de pulpe de verrucome, même avant d'avoir

cultivé les bartonelles. TAMAYO, BARTON, RIBEYRO, MACKEHENIE, WEISS, MONGE, REBAGLIATTI, KUCZYNSKI, MONTOYA et JIMENEZ, parmi les expérimentateurs du Pérou, JADASSOHN et LIEFFERT, ROCHA-LIMA, STRONG, NOGUCHI, MARQUEZ DA CUNHA et autres, à l'étranger, ont aussi reproduit la maladie sur animaux.

STRONG reproduisit la fièvre éruptive sur un ouvrier qui se laissa volontairement inoculer le contenu d'un verrucome ; la verruga se produisit sous la forme éruptive tandis que l'héroïque étudiant CARRION, en s'auto-inoculant également la pulpe d'un verrucome, au lieu de voir se développer une éruption, contracta la fièvre mortelle qui le tua.

Garcia ROSSEL s'inocula le sang d'un malade atteint de fièvre grave de CARRION, au moment de lui faire une transfusion de sang. Il eut la maladie de forme éruptive bénigne.

Le record d'inoculations a été fait par KUCZYNKSI à Lima : 1° Auto-inoculations de plusieurs cultures de bartonelles. 2° Production d'une fièvre qui atteignit 40°4. 3° Production de verrucomes sur les endroits inoculés. 4° Production des verrucomes par de nouvelles inoculations dans les ganglions lymphatiques correspondant à d'autres régions inoculées. 5° Culture positive du sang avec inoculation au *Macacus rhesus* et production de verrucomes sur singe.

NOGUCHI et BATTISTINI reproduisirent sur des animaux les divers états fébriles et éruptifs de la maladie de CARRION, spécialement sur le *Macacus rhesus* qu'ils inoculèrent avec des cultures de bartonelles.

MAYER et KIKUTH reproduisirent la maladie de CARRION chez des singes splénectomisés auxquels ils inoculèrent le virus verruqueux.

MARQUEZ DA CUNHA et MIMIZ inoculèrent un singe avec des cultures de bartonelles envoyées par NOGUCHI à l'Institut Oswaldo Cruz de Rio de Janeiro ; ils ont reproduit des verrucomes dans les cellules desquels on voyait nettement des bartonelles qui, réensemencées à leur tour sur le milieu de NOGUCHI, se cultivèrent.

Dans les hématies du verrucome on ne voyait pas de bartonelles, ce qui confirme la théorie de la localisation de la maladie à sa phase allergique ou histioïde (MACKEHENIE et WEISS).

En ce moment, viennent d'arriver à Lima plusieurs lots de *Macacus rhesus* qui serviront de base pour de nouvelles études.

Diagnostic.

Le diagnostic de la maladie de CARRION s'est grandement simplifié grâce au concours du laboratoire.

La provenance du malade (zone verruqueuse), l'existence d'une

fièvre tenace, rapidement asthéniante et anémiante, anergique à un haut degré, avec des douleurs rhumatoïdes, de l'hypertrophie ganglionnaire, de la tendance aux hémorragies, de la splénomégalie, et surtout la présence de bartonelles dans le sang, sont des symptômes plus que suffisants pour diagnostiquer la maladie de Carrion à sa première phase fébrile ou hématique.

C'est surtout la présence des bartonelles dans le sang qui est pathognomonique et c'est à Barton que nous devons ce précieux moyen de diagnostic, car l'hémoculture et l'inoculation sont des procédés longs et, lorsqu'ils donnent un résultat pratique, les bartonelles sont dans les hématies.

A l'apparition du premier verrucome éruptif cutané, le diagnostic de la phase allergique est aussi pathognomonique.

Pronostic.

A sa première phase hématique, fébrile, anergisante, le pronostic de la maladie de Carrion est toujours grave.

Hercelles dit que : la disparition de la bartonele bacilliforme de l'hématie est un signe de bon pronostic s'il n'est pas accompagné d'une poussée érythroblastique.

La disparition de la bartonelle, suivie ou accompagnée par une une forte poussée érythroblastique, est de pronostic très réservé, surtout, s'il se présente des formes non mûres de la série blanche, avec intense lymphopénie.

Les magnifiques découvertes de B. Manrique et de son élève L. de la Rocha, ainsi que l'action de la vitamine B_1, employée par Kuczynski ont diminué un peu le pessimisme médical et j'espère que, bientôt, la fièvre grave de Carrion pourra être vaincue.

A la phase éruptive, histioïde, le pronostic devient beaucoup moins grave, surtout si l'éruption est franche, avec récupération rapide de l'énergie et de la richesse globulaire sanguine ; il devrait être toujours favorable s'il n'y avait pas de temps en temps des cas de récidive qui, après plusieurs rechutes, finissent par tuer le malade.

Transmission de la maladie.

Tous les aborigènes des régions verruqueuses sont maintenant d'accord, pour penser que la *titira* est le moustique transmetteur de la maladie.

Les récits des personnes ayant été dans les régions verruqueuses et qui ont contracté la maladie, pour avoir dormi sans mousti-

quaire, même une seule nuit, sont très nombreux. Des personnes qui ont séjourné pendant plusieurs jours et même des semaines dans des régions très verruqueuses, mais dormant sous moustiquaires efficaces, car le *Phlebotomus* est bien plus petit que l'*Anopheles* et passe à travers les ouvertures qui ne permettent pas le passage de ce dernier, sont restées indemnes d'infection.

La *titira* pique pendant la nuit ; j'ai assisté une malade qui alla dans la zone verruqueuse de Santa Eulalia et y resta jusqu'au commencement de la nuit ; elle fut piquée par plusieurs iusectes et contracta la maladie.

J'ai connu le cas d'un homme qui allait chasser toutes les semaines dans les régions verruqueuses, il passait la nuit sous une moustiquaire. Une seule nuit, il dut dormir dans une chambre sans protection et fut piqué abondamment par les *titiras ;* 17 jours après, il commença à faire une fièvre grave qui le conduisit à la mort.

Un ouvrier s'offrit au Docteur Lhannon pour se faire piquer par des *Phlebotomus* ; il contracta la maladie de Carrion à forme éruptive, dont il guérit, prouvant ainsi que le *Phlebotomus* était l'agent transmetteur de la maladie.

Enfin, dans toutes les régions verrucogènes, on rencontre des *titiras* qui ne dépassent pas les limites géographiques de la maladie. Beaucoup de malades verruqueux vont à Lima et autres régions où il y a des *Culex*, des *Anopheles*, des *Eusimulium*, des puces, des punaises et autres insectes hématophages, et ils ne transmettent jamais la maladie, ni dans les hôpitaux où ils sont soignés, ni chez eux.

Donc c'est la *titira*, ou *Phlebotomus verrucarum* de Townsend ou *Phlebotomus peruense* de Noguchi-Shannon qui sont les agents transmetteurs de la maladie de Carrion.

Avec les lots de *Macacus rhesus* qui viennent d'arriver à Lima et qui ont été mis à la disposition des chercheurs, le problème de la transmission de la verruga sera probablement fixé.

Réservoir du virus.

Malgré les multiples investigations faites pour trouver le réservoir du virus verruqueux, on n'a pas encore éclairci le fait que la maladie peut se contracter dans des régions vierges où l'homme n'a jamais passé.

Quoique Mackehenie, Hercelles, Torrealba et d'autres auteurs aient constaté l'existence d'*hémoporteurs de bartonelles*, même pendant de longues années, quoique moi-même j'aie constaté un cas de bartonellémie, persistant pendant 20 ans, dans un pays très

lointain du Pérou, le problème n'est pas résolu sous la forme où je viens de le poser.

Il est vrai que l'homme peut être, dans la majorité des cas, le réservoir du virus; mais alors, il ne s'agit pas d'une simple inoculation par un insecte, car pourquoi la maladie n'est-elle pas transmise par les autres Arthropodes hématophages ?

S'agit-il d'une évolution du parasite dans l'organisme du phlébotome ? Etant donné la parenté entre les bartonelloses et les rickettsioses, n'y aurait-il pas une *bartonellose murine* (les bartonelloses murines sont très fréquentes) sur des rats des champs, qui serait l'origine de la bartonellose spécifique de Carrion ? *Un rat des champs de la région verruqueuse ne pourrait-il pas être le réservoir de la verruga ?*

Voilà les suggestions que je fais aux investigateurs de mon pays, ne pouvant pas moi-même réaliser ces expériences de tant d'importance pour la prophylaxie de la maladie.

Transmission de la maladie par le placenta.

Mackchenie a trouvé des lésions histologiques typiques de la maladie de Carrion chez un nouveau-né, contaminé dans l'utérus maternel.

Aurelio Malpartida a présenté, dans sa thèse, à la Faculté de Médecine de Lima et à l'Académie de Médecine où il fut lauréat du prix Escomel, un très beau cas, concernant une malade, atteinte de verruga, qui accoucha d'un enfant lequel, rapidement, commença à dépérir. 15 jours après sa naissance, celui-ci était très asthénique, ictérique, avec une anémie profonde et de la fièvre. On examina le sang et on trouva que les hématies étaient parasitées par *Bartonella bacilliformis* dans la proportion de 90 o/o, avec une moyenne de 13 germes par globule. L'enfant mourut de la maladie de Carrion transmise par sa mère, 16 jours après sa naissance.

Traitement.

Tous les essais de traitement contre la maladie de Carrion, pendant de longues années ont échoué, jusqu'au moment où B. Manrique et son élève Leoncio de la Rocha ont fait une conférence sur le traitement de la maladie de Carrion par le spécifique S. D. T., nouveau remède en injection intraveineuse, alternant avec une injection intraveineuse de rouge congo, et par l'injection intra-musculaire d'extraits de foie. Le travail de Manrique est méthodiquement documenté, celui-ci ayant examiné une multitude de cas,

car c'est à son service de l'hôpital « 2 de Mayo », que vont la plupart des malades atteints de maladie de Carrion. C'est le premier effort réalisé dans le sens de la chimiothérapie de la bartonellose au Pérou.

Un autre grand effort, très digne de notre respect et de notre admiration, est celui fait par M. Kuczynski qui, méprisant sa propre vie, a résolu plusieurs problèmes concernant la maladie de Carrion, et, apportant un élément précieux pour la thérapeutique a montré, se basant en cela sur ses croyances biologiques, l'action des vitamines et surtout de la vitamine B_1 contre la maladie. Avec beaucoup de dévouement, il a fait connaître tout de suite sa méthode pour le bien des autres.

Quelle que soit la manière de penser, l'esprit de sacrifice de M. Kuczynski ne se rapporte pas seulement à une section de la science, il s'adresse à l'humanité entière comme un exemple, difficile à suivre et digne de respect. C'est le Pérou, patrie de la maladie et non celle du savant, qui en a eu le privilège, alors qu'elle possédait déjà Léon Carrion et ce modeste ouvrier qui offrant sa vie au professeur Strong, se laissa inoculer le contenu d'un verrucome.

L'humanité ne peut avoir que de la gratitude envers ces bienfaiteurs.

COMMUNICATIONS

UN CAS DE FIÈVRE EXANTHÉMATIQUE EN A. E. F.

Par G. SALEUN et A. PALINACCI

Parmi les affections fébriles sévissant en A. E. F., certaines présentent dans la symptomatologie, une éruption plus ou moins intense, régionale ou généralisée. En dehors de la fièvre rouge congolaise et de la dengue, dont l'évolution et les caractères sont nettement définis, il existe d'autres maladies qui diffèrent totalement de par la durée et les signes cliniques ; en particulier l'apparition d'un exanthème typique, sa persistance, le siège même de l'éruption ; symptômes permettant de les rattacher au groupe des fièvres exanthématiques. Ces faits n'ont pas échappé aux investigations de laboratoire ; ayant déjà eu l'occasion de constater et de suivre quelques cas, nous les relaterons dans une note ultérieure, mais dès maintenant, il nous paraît intéressant de signaler un cas observé récemment.

I. — Histoire de la maladie

S..., sergent, 28 ans, vient d'accomplir deux ans au Tchad ; il était possesseur d'un chien porteur de très nombreuses tiques, les derniers temps l'animal couchait dans sa chambre.

Ce sous-officier est rapatrié pour fin de séjour et quitte Fort-Lamy le 4 avril 1938. Dans ses antécédents, rien de particulier, il ne se souvient pas avoir eu d'accès francs de paludisme, parfois seulement il éprouvait un léger état fébrile. Aurait eu au début de mars une petite ulcération chancrelleuse sur la verge, des frottis pratiqués à cette époque ne révèlent pas de tréponèmes.

Au cours du trajet Fort-Lamy-Bangui, S... présente plusieurs accès de fièvre successifs que l'intéressé rattache évidemment au paludisme, sensation de grande lassitude, « yeux rouges », insomnie totale qui persiste encore le 2 mai. Rejoint Brazzaville le 23 avril, deux jours plus tard apparaît une éruption ; la petite lésion génitale fait songer à une roséole et ce sous-officier nous est adressé pour prise de sang en vue d'une réaction de Bordet-Wassermann.

Nous sommes immédiatement frappés par un exanthème généralisé du type maculo papuleux avec quelques éléments boutonneux ; son intensité est plus marquée au niveau du thorax, de l'abdomen, du dos et la région

lombaire; cependant il siège également à la face et aux membres; les faces palmaires et plantaires ne sont pas épargnées, dans ces dernières régions les papules sont très nettes, isolées, légèrement surélevées. A noter au niveau de la région carpienne gauche, la présence d'une tache pigmentée, séquelle d'une lésion récente, sur laquelle le malade ne peut fournir de précision.

Par ailleurs énanthème léger de la gorge, plus particulièrement de l'amygdale droite; état fortement saburral des voies digestives; pas de conjonctive; sueurs abondantes et courbatures des membres inférieurs. Présence d'une réaction ganglionnaire au niveau des régions axillaires et inguinales; mais lésions superficielles suintantes au niveau du gland et du sillon balano préputial décapés de la muqueuse (balanite concomitante).

II. — Examens de laboratoire

Une hémoculture pratiquée le 2 mai est négative.

Pas d'hématozoaires en goutte épaisse.

La réaction de Bordet-Wassermann (Calmette-Massol) fortement positive + + + +.

La formule sanguine donne :

Polynucléaires neutrophiles	80 o/o
Polynucléaires éosinophiles	0,5 »
Polynucléaires basophiles	0,5 »
Lymphocytes + moyens monos.	16 »
Grand mononucléaires	2,5 »
Promyélocytes	0,5 »

Le 23 mai, le malade est convalescent, cependant il éprouve une légère asthénie, l'éruption a disparu depuis le 17 sans desquamation. Le sérum prélevé est éprouvé vis-à-vis des souches T. A. B. et protéus.

Souches	Agglutinations							
	1/20	1/50	1/100	1/200	1/330	1/500	1/1 000	Témoins
T. A. et B.	0	0	0	0	0	0	0	0
0 × 19	++	++	++	+	0	0	0	0
0 × K	++	++	0	0	0	0	0	0
0 × 2	++	++	++	++	+	0	0	0
0 × M	0	0	0	0	0	0	0	0

A cette date la réaction de Bordet-Wassermann est encore positive + + + +. Nous avons voulu suivre le pouvoir agglutinant du sérum de S... par des prélèvements pratiqués le 5 et le 15 juin soit 19 et 29 jours apres la disparition de l'exanthème; ces résultats sont condensés dans le tableau suivant :

Souches	Agglutinations au 5 juin							
	1/20	1/50	1/100	1/200	1/330	1/500	1/1.000	Témoins
o × 19	+	o	o	o	o	o	o	o
o × K	++	o	o	o	o	o	o	o
o × 2	++	++	++	+	o	o	o	o
o + M	o	o	o	o	o	o	o	o
	Agglutinations au 15 juin							
o × 19	++	++	+	o	o	o	o	o
o × K	++	++	+	o	o	o	o	o
o × 2	++	++	++	++	+	o	o	o
o × M	o	o	o	o	o	o	o	o

Le 15 juin, la formule leucocytaire montre :

Polynucléaires neutrophiles	75 o/o
Polynucléaires éosinophiles	3 »
Polynucléaires basophiles	o »
Lymphocytes + moyens mononucléaires. . .	35 »
Grands mononucléaires.	4 »
Promyélocytes	1 »

III. — Inoculations aux animaux

Le 2 mai 1938, au moment de l'exanthème, le sang total du sergent S... est inoculé par voie intrapéritonéale au cobaye 1.746 et à un singe.

a) *Inoculation au singe* — Un papio mandrille reçoit 4 cm³ de sang total ; il présente une seule poussée thermique à 40°2 au 5ᵉ jour après l'inoculation, sans autre symptôme clinique apparent.

Le sérum de cet animal fut éprouvé par la suite à trois reprises, par des prises de sang pratiquées : 25, 40 et 45 jours après l'inoculation. Les résultats sont inscrits dans le tableau :

Taux	1re épreuve			2e épreuve			3e épreuve		
	o × 19	o × K	o × 2	o × 19	o × K	o × 2	o × 19	o × K	o × 2
1/20	+	++	++	++	++	++	++	++	++
1/50	o	o	++	+	+	++	++	++	++
1/100	o	o	o	o	o	++	++	+	++
1/200	o	o	o	o	o	o	o	o	o
1/330	o	o	o	o	o	o	o	o	o
1/500	o	o	o	o	o	o	o	o	o
1/1.000	o	o	o	o	o	o	o	o	o

b) *Inoculations au cobaye.* — Le cobaye mâle 1.746 est inoculé avec 3 cm³ de sang total de S... Du 2 au 14 mai la température reste normale ; le 14, soit au 13e jour de l'expérience, petite poussée thermique qui s'accentue les jours suivants.

L'animal est sacrifié pour passage le 21 mai. A l'autopsie on note une congestion des poumons et des surrénales, une rate légèrement hypertrophiée mais friable ; congestion de la vaginale sans orchite. L'hémoculture ainsi que l'ensemencement du cerveau sont négatifs.

Le cerveau de l'animal émulsionné en eau physiologique est inoculé à deux cobayes neufs 1.768 et 1.769 par voie intrapéritonéale.

Le cobaye 1.768 fait une ascension thermique à 40°1 aux 10e et 11e jour, puis température normale. 18 jours après l'inoculation, l'animal est à l'agonie en hypothermie (35°5) ; amaigrissement très marqué (perte de poids de 170 g.) il est sacrifié ; mêmes constatations nécropsiques que pour le cobaye 1.746 L'ensemencement du cerveau est négatif ; mais l'hémoculture donne un germe très mobile que l'on identifie au protéus par les caractères morphologiques, culturaux et biochimiques.

Le cobaye 1.769 fait également une poussée de température les 10e et 11e jour ; gardé en observation, un second clocher est constaté au 18e jour, l'animal qui a perdu 118 g. est sacrifié pour un second passage. L'autopsie ne révèle pas de lésions organiques à part une rate légèrement augmentée de volume, dont le tissu est nettement friable. Les ensemencements de sang du cœur et de cerveau sont négatifs et l'émulsion de matière cérébrale sert à l'inoculation de deux cobayes neufs ; nous poursuivrons l'étude si toutefois la souche peut être conservée aux passages ultérieurs.

Nous avons voulu nous rendre compte du pouvoir agglutinant des sérums de cobayes vis-à-vis des différentes souches de protéus ainsi que vis-à-vis du protéus isolé (germe de sortie probable).

Les résultats sont les suivants :

	Sérum cobaye 1.768				Sérum cobaye 1.769			
	o × 19	o × K	o × 2	P. Sor.	o × 19	o × K	o × 2	P. Sor.
1/20	++	++	+	++	++	++	++	++
1/50	++	++	0	++	++	++	+	++
1/100	+	+	0	++	0	+	0	++
1/200	0	0	0	++	0	0	0	+
1/330	0	0	0	++	0	0	0	0
1/500	0	0	0	++	0	0	0	0
1/1.000	0	0	0	++	0	0	0	0

Mais parallèlement le sérum d'un cobaye neuf fournissait des résultats sensiblement analogues : o × 19 agglutiné au 1/100, o × K au 1/330. Prot. Sor... au 1/200 ; par contre l'épreuve était négative avec la souche o × 2.

Ces résultats ne nous donnent aucune indication sinon qu'il n'est pas ossible de se baser sur les épreuves sérologiques en partant du cobaye.

IV. — Conclusions

Nous avons observé chez un sous-officier européen une affection, contractée très certainement au Tchad qui, par ses symptômes : fièvre, céphalée, conjonctivite, exanthème, insomnie, entre dans le groupe des typhus exanthématiques.

Les épreuves sérologiques, du malade et du papion mandrille inoculé, ont montré un pouvoir agglutinant réel vis-à-vis des protéus ; particulièrement de la souche o x 2, ce fait nous semble suffisamment probant pour rattacher l'affection à la fièvre boutonneuse.

Bien que l'isolement du virus soit dans la majorité des cas très délicat, nous poursuivrons l'expérimentation sur les animaux de laboratoire pour tenter de conserver la souche.

D'autres cas ont été diagnostiqués antérieurement par les séro-agglutinations, ils feront ultérieurement l'objet d'une note d'ensemble.

Institut Pasteur de Brazzaville.

Discussion.

M. P. Giroud. — Je pense que MM. Saleun et Palinacci apporteront la preuve de l'authenticité du cas de fièvre boutonneuse qu'ils relatent par l'étude du virus qu'ils ont isolé.

ESSAIS DE TRANSMISSION DU TYPHUS MURIN AU COBAYE PAR LA VOIE RESPIRATOIRE

Par F. LE CHUITON et J. PENNANÉAC'H

Nos recherches antérieures concernant la propagation du typhus murin contribuaient à démontrer la possibilité de transmission du virus par la voie digestive (1). Elles tendaient également à préciser le mécanisme de sa pénétration.

Blanc et Baltazard ont récemment signalé la longue conserva-

(1) F. Le Chuiton, Ch. Berge et J. Pennaneac'h. Action du vieillissement sur le virus du typhus murin. Possibilité de la transmission de la maladie du rat à l'homme par voie digestive. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXIX, n° 8, 1936, p. 831 ; F. Le Chuiton, R. Pirot, Ch. Berge et J. Pennanéac'h. La voie digestive dans la recherche de la transmission du typhus murin à bord des bâtiments de guerre *Bull. Acad. Médecine*, t. CXIX, n° 6, p. 175 ; F. Le Chuiton et J. Pennanéac'h. Note sur le mécanisme de transmission du virus du typhus murin par voie digestive. *Bull. Acad. Médecine*, séance du 24 juin 1936.

tion du virus dans les excréments desséchés des puces (1). Aussi nous a-t-il paru intéressant de rechercher l'infection possible par pénétration de matériel infectant dans l'arbre respiratoire du cobaye.

La souche utilisée était toujours la souche d'origine murine toulonnaise P. F. X., qui au début de nos expériences en était à son 164e passage sur cobaye.

Voici les résultats :

I. — Inoculations dans le parenchyme pulmonaire

Deux cobayes ont été injectés directement dans le poumon avec 2 cm³ d'un broyat filtré sur gaze de cerveaux de cobaye souche (10 cm³ d'eau physiologique pour 1 cerveau).

Tous les deux ont présenté, après une incubation d'une semaine, un typhus avec fièvre de 40° à 41° pendant 5 jours.

Eprouvés par voie péritonéale avec la souche P. F. X. un mois après ils se sont montrés immunisés.

II. — Inoculations dans la trachée

Deux cobayes ont été injectés directement dans la trachée préalablement dénudée, avec 1/2 à 1 cm³ du broyat filtré sur gaze de cerveau de cobaye souche.

Observés pendant un mois ils n'ont pas présenté d'élévation thermique caractéristique, mais éprouvés un mois après avec la souche P. F. X. ils se sont montrés immunisés.

Mais dans ces deux expériences des causes d'erreur pouvaient intervenir : Dans la première (voie pulmonaire), l'effraction des tissus a pu entraîner du virus directement dans le sang circulant : dans la deuxième, la plaie a pu être contaminée par le matériel virulent grâce à un reflux vers cette plaie du matériel injecté. C'est pourquoi nous avons utilisé la voie aérienne pour essayer de contaminer les animaux.

III. — Contamination par voie aérienne

Ici nous avons institué deux expériences :

a) Dans la première, 3 cobayes ont été placés sous des cloches de verre de 14 l. environ, et nous y avons nébulisé une émulsion de broyat, filtrée sur gaze, de cerveau de cobaye souche, pendant

(1) Blanc et Baltazard. Longue conservation à sec du virus du typhus murin dans les déjections des puces infectées. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, séance du 31 mars 1937.

4 jours. Chaque jour nous avons nébulisé approximativement 42 mg. de l'émulsion virulente.

Les animaux observés pendant 1 mois n'ont pas présenté de fièvre. Eprouvés 2 mois après par voie péritonéale, avec la souche P. F. X. ils ont fait un typhus avec périorchite.

b) Dans la seconde, voulant éviter la contamination possible par voie conjonctivale, nous avons nébulisé pendant 4 jours consécutifs à l'orifice des narines de 3 cobayes la même dose d'émulsion virulente, en protégeant les yeux soigneusement pendant la durée de l'opération.

Aucun des animaux en expérience n'a présenté d'élévation de température, et quand ils furent éprouvés 50 jours après, ils firent un typhus avec périorchite.

*
* *

De ces expériences, nous pouvons conclure que la contamination de l'arbre respiratoire par voie aérienne ne semble pas avoir un rôle prépondérant dans la propagation du typhus murin. Néanmoins, les résultats positifs obtenus dans les deux premières expériences de cette note, alors que le mode d'introduction du virus a créé une effraction des voies respiratoires avec passage dans la circulation, nous donnent à penser que dans certaines conditions, lorsqu'il y a des lésions de l'arbre respiratoire permettant un passage dans le sang, la contamination peut à la rigueur se produire par cette voie. Ceci doit être d'ailleurs assez rare, car nos observations à bord des unités de la Marine Militaire nous montrent que la principale voie d'introduction du virus du typhus murin reste la voie digestive.

Discussion.

M. P. Giroud. — Nous partageons l'opinion de MM. Le Chuiton, Berge et Pennaneac'h au sujet de la transmission du typhus par voie digestive ; nous avons, en effet, avec Ch. Nicolle et J. Laigret, démontré la possibilité de la transmission du typhus par cette voie. Comme MM. Le Chuiton et Pennaneac'h nous pensons que la voie respiratoire ne peut être qu'exceptionnelle ; probablement, seuls les travailleurs manipulant des virus secs pourraient ainsi s'infecter. Cependant l'expérience de non contamination du cobaye par vaporisation n'est peut-être pas très concluante, tous les expérimentateurs connaissant la sensibilité minime de cet animal par rapport à celle de l'homme. Pour nous, la voie d'infection la plus fréquente au laboratoire est la voie oculaire et c'est pour cela que depuis plusieurs années nous obligeons les travailleurs au port de lunettes protectrices.

TAUX DE SOUILLURE DES MOELLES ET DES CERVEAUX RABIQUES

Par J. DODERO

Le contrôle de la stérilité des moelles utilisées pour la préparation du vaccin antirabique (méthode PASTEUR) est indispensable, si l'on veut réduire au minimum les réactions locales (indurations, rougeurs) et les abcès chez les traités.

Depuis que ce contrôle est pratiqué à l'Institut PASTEUR de Hanoï, nous avons vu baisser considérablement le nombre et l'intensité de ces réactions. Quant aux abcès, signalons leur rareté : 12 sur un total de 230.000 injections.

Un fragment de toutes nos moelles, extraites selon la méthode classique avec le mandrin d'oshida, est ensemencé en bouillon ordinaire laissé 48 heures à 37°. Le numérotage des moelles prélevées permet de retrouver et d'éliminer celles qui sont souillées.

Les résultats de ces ensemencements, pratiqués depuis cinq ans, sont réunis dans le tableau I. Comme au Tonkin les fortes températures s'observent de mai à septembre, cette période figure dans nos statistiques sous la rubrique « saison chaude ».

TABLEAU I

Pourcentage de souillure des moelles prélevées.

Années	Nombre de moelles prélevées	Nombre de moelles souillées	o/o	o/o des moelles souillées	
				Saison chaude	Saison fraiche
1933	922	110	11,9	18,6	7,1
1934	1.262	177	14	15,4	13,1
1935	1.223	226	18,4	19	17,4
1936	1.656	298	17,9	21	16,1
1937	1.415	206	14,5	16	13,8
Total . . .	6.478	1.017	15,6	18,3	13,8

D'après ce tableau, il ressort que le pourcentage des moelles souillées est plus élevé pendant la saison chaude que pendant le reste de l'année et que, dans l'ensemble, le taux de souillure oscille entre 15 et 16 o/o.

Quoique nos lapins soient toujours sacrifiés par saignée à la période pré-agonique, les germes le plus souvent encontrés prrovien-

nent de l'intestin (entérocoques, fluorescents, pyocyaniques, coli). Les microbes de la peau ou de l'air (cuti, staphylo, strepto, subtilis, anthracoïdes, levures) ne sont que très rarement trouvés dans nos moelles, toutes les précautions étant prises au moment des démoellations pour les éliminer.

Comme l'a fait justement remarquer Remlinger (1), les souillures des moelles sont plus en rapport avec les facteurs météorologiques, l'alimentation et la taille des animaux qu'avec les procédés d'extraction des moelles. Ainsi s'expliqueraient les pourcentages discordants obtenus par Lubensky (20 o/o de souillure) et Kühne (83 o/o).

A Hanoï où nous utilisons des lapins de 1 kg. 800 à 2 kg., nourris toute l'année d'herbe fraîche et de paddy, les facteurs météorologiques doivent être tenus pour responsables de cette pullulation microbienne qui, en été, nous fait rejeter jusqu'à 25 o/o des moelles prélevées. Ce sont les journées chaudes (25° à 33°), très humides (80 à 85 o/o d'humidité), à tension électrique élevée, si fréquentes de juin à août, qui sont le plus meurtrières pour nos animaux de passage. La période d'incubation est alors écourtée et la phase agonique, parfois réduite à quelques heures seulement, est suffisante pour provoquer dans nos moelles le développement d'une flore extrêmement abondante.

Nous avons aussi recherché le pourcentage de souillure des cerveaux prélevés en vue de la préparation du vaccin antirabique phéniqué (méthode de Semple) ; les résultats ont été les suivants (tableau II) :

Tableau II

Pourcentage de souillure des cerveaux.

Années	Cerveaux prélevés	Cerveaux souillés	o/o	o/o des cerveaux souillés	
				Saison chaude	Saison fraîche
1936	415	19	4,57	—	4,57
1937	1.144	40	3,49	3,81	3,3
Total . . .	1.559	59	3,78	3,8	3,7

Acton, à Kasauli, trouve 4,25 o/o de cerveaux souillés, pourcentage voisin du nôtre.

(1) Remlinger. Contribution à l'étude des microbes des moelles rabiques. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXVIII, 1923, p. 843.

Il est à remarquer que le taux de souillure des cerveaux est bien inférieur à celui des moelles (4 o/o contre 16 o/o) bien que ces cerveaux et ces moelles aient été prélevés sur les mêmes animaux. Tout se passe comme si le cerveau offrait à l'infection endogène une résistance plus grande que celle de la moelle.

Signalons que, depuis que nous utilisons des bulbes de passage dont la stérilité est contrôlée, nous n'avons jamais observé jusqu'ici des cas d'atténuation ou de destruction du virus rabique analogues à ceux que citent REMLINGER (1). Nous sommes d'accord avec cet auteur sur la grande tolérance de l'encéphale du lapin pour les germes banaux, mais toutes les fois que nos animaux sont morts quelques jours après l'inoculation (2 à 3) avec des signes méningés ou même après 4-5 jours avec paralysie rabique accompagnée de phénomènes insolites, c'est que l'émulsion injectée était souillée (par le *B. coli* le plus souvent).

En résumé. — Le taux de souillure des moelles rabiques est à Hanoï de 19 o/o de mai à septembre et de 14 o/o le reste de l'année, il est pour les cerveaux de 3,8 o/o et 3,7 o/o pour ces mêmes périodes.

Le contrôle systématique de la stérilité des moelles rabiques en vue du traitement réduit le nombre et l'intensité des phénomènes inflammatoires locaux (indurations, rougeurs, abcès) chez les traités. Ce contrôle, qui est indispensable pour les bulbes de passage, est à recommander pour les cerveaux utilisés dans la préparation des vaccins phéniqués.

Institut Pasteur de Hanoi.
Service de la rage.

PREMIER CAS DE DIPHTERIE CHEZ UN INDIGÈNE DE L'AFRIQUE ÉQUATORIALE FRANÇAISE

Isolement et étude du bacille.

Par G. SALEUN, L. BORDES, J. CECCALDI et A. PALINACCI.

La diphtérie est une affection très peu connue parmi les populations indigènes de l'Afrique Equatoriale Française ; il est même classique de la considérer comme totalement inexistante. Cepen-

(1) REMLINGER. Atténuation et destruction du virus rabique chez les lapins de passage sous l'action probable d'un microbe adventice. *C. R. Soc. Biol.*, 12 mai 1923, p. 1170.

dant les angines ne sont pas rares, tout au moins chez les enfants et les adolescents.

Le diagnostic de diphtérie n'échappe certainement pas aux médecins de cette Colonie ; mais la symptomatologie clinique, l'évolution probablement bénigne, le caractère purement sporadique des cas d'angines, retenus comme suspects, ne permettent pas de conclure à une étiologie due au bacille de Löffler ; la précision ne peut être apportée que par le laboratoire. Les prélèvements et demandes d'ensemencements d'exsudats amygdaliens sont trop rares pour que l'on puisse donner à cette affection la place qui lui revient. A ce point de vue, l'observation que nous relaterons ne manque pas d'un certain intérêt.

La recherche du bacille diphtérique était, depuis de nombreuses années, l'objet de nos investigations ; la preuve en est qu'à deux reprises, le diagnostic a été posé de façon indubitable chez l'européen à Brazzaville. Nous nous permettons de les signaler brièvement.

Le 5 mai 1933, le Médecin-Lieutenant B... est hospitalisé pour angine avec fausses membranes, état général médiocre, facies grippé ; température à 39°2. L'examen direct des frottis révèle la présence de bacilles diphtérimorphes associés à une flore microbienne à prépondérance de staphylocoques.

L'ensemencement sur sérum coagulé donne, après 16 heures d'étude à 37°, des petites colonies rondes, grisâtres, dues à des bacilles Gram-positifs (quelques colonies de staphylocoques). Les caractères morphologiques, culturaux et biochimiques confirment la nature diphtérique du germe. A noter que ce jeune camarade était à son premier séjour colonial et d'arrivée très récente à Brazzaville ; nous l'avions considéré à l'époque comme porteur de germes dont la virulence se serait exaltée sur un terrain déprimé par le voyage et le changement de climat.

Le 25 juillet 1935, nous isolons à nouveau un bacille de Löffler ; il s'agit de M. B... d'une mission évangélique qui se présente directement à l'Institut Pasteur se plaignant de la gorge. L'examen clinique oriente d'ailleurs vers le diagnostic : « angine avec fausses membranes tapissant l'arrière-gorge et la luette ; voix nasonnée, ganglions sous-maxillaires bilatéraux, température 38°6 ». L'examen direct montre la présence de bacilles Gram-positifs, isolés ou groupés en palissades, droits ou incurvés. L'ensemencement et les examens ultérieurs confirment le diagnostic. Dans le cas particulier, ce missionnaire avait déjà accompli 11 mois de séjour à la Colonie et il était difficile de le considérer comme un ancien porteur de bacilles. L'enquête épidémiologique minutieuse n'a pu faire connaître l'origine de la contamination ; cette per-

sonne, de par sa profession, vivait en contact permanent avec de nombreux indigènes, surtout des enfants, nous n'avions pas la possibilité de nous rendre dans le poste éloigné qu'il occupait pour pratiquer des prélèvements en série.

Signalons que la femme de ce pasteur n'a pas été atteinte de la maladie, que les divers ensemencements ont tous été négatifs. M. B... a fait une parésie du voile du palais, jugulée par le sérum spécifique ; la présence de bacilles diphtériques a été constatée pendant plus d'un mois.

Pour la première fois, en 1937, nous avons isolé un bacille diphtérique chez l'indigène, ce fait mérite que l'on relate le cas ainsi que l'étude détaillée du germe pathogène.

Le 15 septembre, une fillette de 8 ans environ est hospitalisée pour angine avec fausse membrane sur le pilier postérieur de l'amygdale gauche ; température 38°8, réaction ganglionnaire légère bilatérale ; symptômes banaux dans l'ensemble, cependant le médecin traitant note le caractère particulier de la toux et suspecte la nature diphtérique.

Un prélèvement est ensemencé sur sérum coagulé et la culture, après 15 heures d'étuve, donne de nombreuses petites colonies rondes, bien délimitées, d'aspect grisâtre, transparentes sur les bords. L'examen de ces colonies révèle la présence de bacilles diphtériques authentifiés par les épreuves suivantes :

1° *Caractères morphologiques.* — Germe immobile, prenant le Gram ; mais peu résistant à l'alcool qui le décolore après un contact d'une minute ; rectiligne ou incurvé, par deux ou réunis en petits amas. Les dimensions sont environ de 3 à 4 μ. Les colorations spéciales mettent en évidence les granulations de Babès bipolaires.

2° *Caractères de culture.* — En bouillon ordinaire : trouble peu abondant, uniforme après 36 heures ; voile léger à la surface du milieu liquide au 3e jour.

En gélose profonde glucosée : pousse d'abord dans la zone d'anaérobiose ; puis après 48 heures, colonies sur toute la hauteur du tube.

En gélose profonde glucosée sous couche épaisse de vaseline : colonies sur toute la hauteur du tube.

Pomme de terre : culture lente et maigre, aspect jaunâtre après 48 heures.

Sérum coagulé : caractères déjà indiqués.

3° *Caractères biochimiques.* — Glucose : réduction après 36 heures.

Saccharose : attaque tardive au 3e jour.

Lactose, maltose, mannite : pas de réduction.

Lévulose : attaque lente.

Gélose au sous-acétate de plomb : pas de production d'H^2S.

Eau peptonée : pas d'indol.

Bouillon au rouge neutre : pas de jaunissement.

Hématolyse : en 24 heures pour le sang humain, en 12 heures pour le sang de cobaye.

Par ces caractères morphologiques, culturaux et biochimiques, ce germe s'identifie *au bacille diphtérique moyen.*

4° *Pouvoir pathogène expérimental.* — Cette action a été recherchée en partant d'une culture de 24 heures en bouillon extrait-Liebig.

a) Par inoculations sous-dermiques et intracutanées aux cobayes (procédés de Zingher).

b) Par inoculations sous-cutanées aux cobayes sous un volume de 3 cm³ aux dilutions de 1/10, 1/100, 1/500 et 1/1.000 (procédé de Ramon, Debré et Thiroloix) ; malheureusement nous n'avons pas pu nous procurer d'animaux d'un poids uniforme de 250 g.

a) *Procédé de* Zingher. — Le cobaye 1.652 (380 g.) est inoculé à la cuisse gauche le 17-9-1937 avec quelques gouttes de culture pure en bouillon. Le 20-9-1937, forte réaction inflammatoire œdémateuse au niveau de la région inguino-périnéale. Le 21, zone nécrotique au point d'inoculation. L'animal est mort le 23 au matin.

L'autopsie révèle : au niveau de l'inoculation, une zone de tissus digérés nettement hémorragique. L'amaigrissement est notable (perte de 100 g.). Pas de liquide dans la cavité péritonéale, congestion intense généralisée surtout des surrénales et des poumons.

Le cobaye 1.653 reçoit le 17 septembre quelques gouttes de culture pure en bouillon, par voie intracutanée flanc gauche. Le 19, rougeur diffuse au niveau du point d'inoculation ; le 20, escarre qui atteindra les dimensions d'une pièce d'un franc ; le 25, escarre sèche, large, déprimée, à fond noir non suintant. Le 2 octobre, perforation de la paroi, mort de l'animal.

b) *Procédé de* Ramon, Debré, Thiroloix. — Le cobaye 1.647 (380 g.) reçoit, le 17, 1 cm³ de culture par voie sous-cutanée cuisse gauche. Le lendemain, l'animal se déplace difficilement ; il meurt l'après-midi. A l'autopsie : suffusions hémorragiques et œdème gélatineux dans la zone d'inoculation ; congestion de tous les organes sans exsudat péritonéal. Les frottis et l'hémoculture ne permettent pas de retrouver le germe inoculé.

Le cobaye 1.648 (285 g.) est inoculé par voie sous-cutanée avec 3 cm³ de culture au 1/10 ; 24 heures après, œdème au niveau de l'inoculation. Le 19, extension de l'œdème. Mort au 6ᵉ jour. Outre l'œdème, il existe une congestion intense des viscères et une quantité de liquide pleural et péritonéal.

L'inoculation sous-cutanée de la dilution au 1/100 provoque chez le cobaye 1.649 (235 g.) un œdème qui s'étend progressivement. La mort survient au 9e jour. Les lésions nécropsiques sont calquées sur celles de l'animal précédent.

Les cobayes 1.650 et 1.651 inoculés respectivement avec les dilutions au 1/500 et 1/1.000 ont résisté ; seul le premier a présenté un suintement sanguinolent au niveau du méat urinaire au 7e jour.

5° *Pouvoir toxique.* — La toxine a été obtenue par culture :

a) En bouillon de viande.

b) En bouillon MARTIN.

Cultures de 7 jours filtrées sur bougie L_3 et contrôle de la stérilité du filtrat.

Les propriétés de cette toxine ont été établies par inoculation au cobaye.

a) *Toxine obtenue par culture en bouillon de viande ordinaire.* — Cinq cobayes furent inoculés par voie sous-cutanée. Les résultats sont les suivants :

Cob. 1.667 (225 g.) reçoit 1 cm^3 de toxine diluée au 1/100. Résiste.

Cob. 1.668 (280 g.) reçoit 1 cm^3 de toxine diluée au 1/200. Réaction thermique aux 4e et 5e jours.

Cob. 1.669 (225 g.) reçoit 1 cm^3 de toxine diluée au 1/300. Résiste.

Cob. 1.670 (360 g.) reçoit 1 cm^3 de toxine diluée au 1/400. Résiste.

Cob. 1.671 (380 g.) reçoit 1 cm^3 de toxine diluée au 1/500. Résiste.

Par voie intracérébrale, le cobaye 1.672 (435 g.) reçoit 3/10 de centimètre cube de toxine pure. Au 4e jour, animal amaigri, mou, parésié. Il meurt au 6e jour avec une paralysie des pattes postérieures. L'autopsie ne révèle pas de lésions nettes, à part une petite quantité de liquide dans le péritoine.

Par voie intra-cutanée, le cobaye 1.673 reçoit quelques gouttes de toxine pure. Rougeur, puis escarre moins de 72 heures après l'inoculation. L'animal a maigri, mais résistera.

b) *Toxine obtenue par culture en bouillon Martin.* — Trois cobayes pesant respectivement 205, 292 et 308 g. sont inoculés avec 1 cm^3 de cette toxine diluée au 1/100, 1/200 et 1/300. Après 8 jours d'observation, on ne constate qu'une perte de poids de 15 à 25 g. L'amaigrissement le plus marqué étant observé chez le cobaye de la dilution la plus faible.

En résumé, l'identification permet d'affirmer la présence d'un

bacille de Löffler à pouvoir pathogène certain, dont le pouvoir toxique est peu accusé.

Ce fait permet peut-être d'expliquer le peu de gravité de la diphtérie chez les indigènes de l'Afrique Equatoriale Française et surtout l'absence de complications.

6° *Enquête épidémiologique. — Recherches des porteurs de germes.* — Dès la constatation de ce cas, en même temps que se poursuivait l'étude expérimentale, les porteurs de germes ont été recherchés.

1° *A l'hôpital.* — Six personnes furent retenues : la mère du petit malade, l'infirmier qui donnait les soins. les quatre contacts hospitalisés.

2° *A l'habitation.* — Dans la famille : le père, un frère et un boy ; dans la case contiguë, deux hommes, une femme et trois enfants (3, 5 et 6 ans). L'interrogatoire de ces indigènes n'a pas permis de préciser une affection récente de la gorge ou des bronches.

Les frottis d'exsudats rhino-pharyngés, ainsi que les ensemencements sur sérum coagulé, ont été tous négatifs du point de vue bacille diphtérique.

Tous ces indigènes n'avaient pas eu de contact avec l'européen ; sauf un homme de la case mitoyenne, employé comme boy chez un administrateur des Colonies; mais les membres de cette famille étaient en parfaite santé.

Enfin signalons que deux prélèvements de gorge, pratiqués chez le petit malade 18 et 25 jours après la maladie, n'ont pas permis de mettre à nouveau l'agent pathogène en évidence. L'affection a été bénigne, la guérison rapide sans la moindre complication.

Cet isolement du bacille de Löffler montre de façon certaine l'existence de la diphtérie dans la population indigène.

Déjà, lors de l'identification de ce bacille chez l'européen (1933-1935), l'idée nous était venue de pratiquer une enquête par la réaction de Schick; le programme très chargé ne nous a pas permis de réaliser ce désir, nous pensons pouvoir reprendre la question en 1938.

Institut Pasteur et Hôpital Général de Brazzaville.

NOTE SUR UN CAS DE BRUCELLOSE CONTRACTÉE A DJIBOUTI (1)

Par MERCIER, FOURNIALS, VIALARD-GOUDOU et JOURNE

Dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* du 10 juin 1936, l'un de nous rapportait avec BORDES deux cas d'infection à *Brucella* provenant l'un d'Indo-Chine, l'autre d'A. O. F. Dans le service de l'Hôpital Michel Levy qui est l'aboutissant de la plupart des coloniaux rapatriés de nos possessions d'outre-mer il vient de nous être donné d'observer un nouveau cas provenant cette fois de Djibouti. Ceci confirme la conclusion à laquelle nous arrivions dans notre première communication signalant la nécessité de rechercher dans nos diverses colonies les infections à *Brucella*. De plus en plus le médecin colonial doit penser à elles chaque fois qu'il se trouve en présence de ces fièvres quinio-résistantes, si facilement étiquetées, malgré tout, paludisme.

Le nommé D..., canonnier de 2e classe, rapatrié de Djibouti (Côte française des Somalis) après 6 mois de séjour ininterrompu dans cette ville, entre à l'Hôpital militaire Michel Lévy, service de Médecine Coloniale, le 21 octobre 1937.

La maladie qui a motivé le rapatriement a débuté, dans les premiers jours de septembre, par une fièvre à apparition progressive, mais rapidement élevée (41° le 6 septembre). Cette fièvre s'accompagnait par ailleurs de sueurs profuses, de céphalée, de troubles digestifs caractérisés par une constipation intense sans douleurs abdominales ; il présentait de plus quelques douleurs au niveau des muscles des mollets, toussait et crachait.

1° L'étude du dossier du malade nous révèle une courbe de température, qui au début est quelque peu disloquée avec des clochers autour et même au-dessus de 40°, puis la température tend à se stabiliser autour de 39° avec quelques poussées et de rapides et courtes rémissions à 37°. La feuille clinique signale l'existence d'un foie et d'une rate augmentés de volume ; d'une anémie marquée. Le traitement quinique longtemps continué a été sans action sur cette pyrexie baptisée typhomalaria.

2° A l'entrée dans le service, une cinquantaine de jours environ après le début de la maladie, le malade n'accuse aucun signe fonctionnel en dehors de ceux mentionnés et apparus au début de la maladie, mais il se sent profondément asthénique et courbaturé.

A l'examen, nous nous trouvons en présence d'un individu ayant un très mauvais état général ; amaigri, pâle. La température est à 39°9.

(1) Communication présentée à la séance du 1er juin 1938 de la Société de Médecine et d'Hygiène Tropicales de Marseille.

L'examen clinique révèle au point de vue digestif une langue non saburrale, un abdomen souple mais légèrement douloureux ; un foie gros qui déborde de trois travers de doigt le rebord costal et à gauche une rate palpable dont le pôle inférieur déborde de trois travers de doigt les côtes.

Les bruits cardiaques sont assourdis, mais il n'y a pas de souffles, la tension artérielle est de 12 1/2-8 au Vaquez : au point de vue pulmonaire, malgré les signes fonctionnels constatés, il n'y a aucun signe physique à retenir. Il n'existe pas d'adénopathie. Pas de signe d'atteinte du névraxe ni des méninges.

Il n'y a pas de signe clinique d'atteinte des organes génito-urinaires.

En présence d'un tel tableau clinique : fièvre de longue durée s'accompagnant :

— d'asthénie intense et de courbature,
— de constipation marquée,
— de transpiration abondante,
— d'une hépato-splénomégalie,
— d'anémie,

la possibilité d'une brucellose vient immédiatement à l'esprit.

Une rapide enquête épidémiologique vient renforcer cette hypothèse.

Le malade nous déclare en effet qu'il buvait chaque jour près de 2 litres de lait de chèvre, non bouilli.

L'examen clinique est alors complété par des recherches de laboratoires :

Urines : albuminurie légère, traces de pigments et sels biliaires.

Les *selles* contiennent des œufs de tricocéphales.

Crachats : pas de bacilles de Koch.

Radiopulmonaire : image normale.

Sang :

Globules rouges		3.380.000 au mm^3
Globules blancs		6.400 »
Monocytes	58 o/o	
Lympho	12 »	
Eosino	3 »	
Polys neutro	27 »	

Pas d'hématozoaires (le 16 octobre 1937 un examen de sang pratiqué à bord avait montré la présence de rosaces de *vivax*).

Urée sanguine : 0,18 o/oo.

Réaction de Bordet-Wassermann : négative.

Hémoculture sur bouillon ordinaire : pas de germes.

Le séro-diagnostic de Wright a donné les résultats suivants :

Aggl. à 1/2000 (souche A) et 1/10.000 (souche B) de *Br. abortus.*

Aggl. à 1/50 (souche A) et non aggl. 1/10 (souche B) de *Br. melitensis.*

L'évolution de cette fièvre de Malte a été très longue, puisque le début de la maladie remonte au début de septembre 1937 et qu'on n'a pu considérer le malade comme guéri que dans les premiers jours de mai 1938.

Cette évolution a été caractérisée au point de vue clinique par la courbe thermique qui présente des longues ondulations avec des rémissions incomplètes et de courte durée.

La symptomatologie clinique a été enrichie par l'aggravation des signes généraux : amaigrissement de 10 kg., pâleur intense (numération

des globules rouges le 9 décembre 1937 : 2.900.000 au mm³). Les simples douleurs musculaires du début deviennent des arthralgies marquées de l'épaule gauche, des articulations coxo-fémorales, arthralgies assez intenses pour rendre impossible toute tentative de mobilisation mais ne s'accompagnant pas de lésions radiologiquement visibles.

Pas de modification du côté des signes fonctionnels digestifs ; au point de vue clinique le foie est resté volumineux sans variations, par contre la rate a présenté une très forte augmentation de volume puisque, transitoirement, elle a atteint par son pôle inférieur la ligne ombilicale.

Les signes neurologiques, inexistants à l'arrivée du malade à l'hôpital, se manifestent progressivement à partir du 10 décembre par des signes de réaction méningée : céphalée intense, photophobie, surdité, vomissements, raideur de la nuque, KERNIG. Les réflexes tendineux sont exagérés, il y a de la trépidation épileptoïde des pieds. Pas de signes de BABINSKI. Le 14 décembre une ponction lombaire donne les résultats suivants :

Cytologie	169 éléments au mm^3, dont 97 o/o de lymphocytes
Albumine.	0,80 o/oo
Sucre	0,47 o/oo

Le liquide ensemencé sur bouillon n'a rien donné à la culture.

Les signes méningés ont lentement régressé et n'ont complètement disparu qu'en fin mars. A la fin du mois d'avril, alors que le malade était apyrétique depuis près d'un mois sont apparues des névralgies sciatiques extrêmement pénibles, d'abord à droite puis à gauche, uniquement tronculaires, mais rendant tout mouvement impossible, névralgies qui ont cédé parfaitement et rapidement à deux injections épidurales de composé cocaïné soufré.

Au point de vue biologique, il y a eu aussi des modifications importantes au cours de l'évolution de la maladie.

Séro-diagnostic : nous avons indiqué déjà les taux élevés d'agglutination du *Br. abortus* trouvés lors du premier séro-diagnostic ; le 29 novembre un nouveau séro-diagnostic donne les résultats suivants :

1° *Br. melitensis*, pas d'agglutination au taux de :

1/300.
1/400.
1/500.

2° *Br. abortus* (souche différente de celles employées lors du précédent examen) :

Agglutination forte à 1/300.
Pas d'agglutination à 1/400.
Pas d'agglutination à 1/500.

Il y a lieu de noter ici que l'agglutination du germe isolé par hémoculture par des germes expérimentaux avait donné les résultats suivants :

1/300, 1/400, 1/500 } avec un sérum expérimental anti-*abortus*, le germe n'étant pas agglutiné avec le sérum anti-*melitensis*.

Hémoculture : la première hémoculture pratiquée à l'entrée avait donné un résultat négatif; par contre le 17 et le 19 novembre deux hémocultures poussent et donnent un germe qui présente les caractères permettant de poser le diagnostic de *Brucella abortus*. Nous ne nous étendrons pas davantage sur les caractères de ce germe, cette question devant s'intégrer dans un travail du Laboratoire de Bactériologie qui sera publié ultérieurement. Signalons toutefois qu'un caporal du Laboratoire s'est accidentellement contaminé avec cette souche, qu'il a fait une brucellose très grave avec phlegmon ischio-rectal. A partir du sang et de la moelle osseuse on a put isoler la même *Brucella*.

Les réactions allergiques de notre malade ont été interrogées à plusieurs reprises durant l'évolution de la maladie d'abord au moyen d'une mélitine standard : les intradermo-réactions sont demeurées négatives pendant les six premiers mois de la maladie pour donner enfin, le 4 mars, une réaction franchement positive. Le 24 mars, une intradermo-réaction était faite avec un auto-vaccin et donnait encore un résultat franchement positif.

Au point de vue thérapeutique, tous ou presque tous les procédés actuellement utilisés ont été employés. Thérapeutique chimique : quinacrine-quinine (au début de la maladie alors qu'on craignait une atteinte palustre).

Les novar-quinby n'ont donné aucun résultat.

La septazine a semblé donner à un moment un résultat net en amenant une chute régulière et totale de la fièvre, mais celle-ci est remontée quelques jours après la cessation du traitement. C'est d'ailleurs au cours de la chute thermique que sont apparus les signes méningés. Un essai ultérieur de traitement s'est montré inefficace.

La trypaflavine n'a donné aucun résultat.

Le 25 mars, alors que les intradermo-réactions sont fortement positives et que la température oscille entre 38° et 39°, on commence un traitement vaccino-thérapique à l'aide d'un auto-vaccin; il est pratiqué en tout 20 injections de 1/4 à 2 cm³. Les injections n'entraînent aucune réaction fébrile; 8 jours après le début de ce traitement vaccino-thérapique, le malade est devenu apyrétique et l'est resté, jusqu'à la fin de notre période d'observation, soit du 1er avril au 12 mai.

Notre malade a donc présenté une mélitococcie caractérisée par des phénomènes cliniques classiques : courbe thermique avec ondulations assez nettes et surtout longue durée de la période fébrile, asthénie, sueurs profuses, arthralgies, signes pulmonaires fonctionnels, splénomégalie. Les complications sont celles classiquement rencontrées dans la mélitococcie, à savoir : la méningite, les névralgies sciatiques; à noter qu'il n'y a jamais eu d'orchite. Au point de vue particularités cliniques, nous signalons l'intensité de l'hépatomégalie, avec signes d'insuffisance hépatique. Le terrain sur lequel est survenu l'infection peut expliquer facilement ce point.

Au point de vue biologique, nous soulignons les particularités rencontrées au cours de l'étude des séro-diagnostics. Nous avons en effet obtenu des taux très élevés d'agglutination le 22 octobre avec le bacille *abortus*, or ces souches étaient agglutinées à 1/500

par les sérums expérimentaux, ces souches n'étaient pas thermo-agglutinables ni agglutinables même à 1/20 par les sérums normaux. Lors de cette épreuve, on avait fait l'épreuve de la saturation des agglutinines, à savoir : le sérum saturé par *Br. abortus* n'agglutine plus du tout le bacille *melitensis* agglutinable, le sérum saturé par le *melitensis* agglutine à un taux supérieur au 1/50 le bacille *abortus* le moins agglutinable. Ces souches de bacilles *abortus* se sont révélées ultérieurement en transformation et étaient devenues agglutinables par les sérums nouveaux ; il n'en reste pas moins que l'épreuve de la saturation des agglutinines a montré que, antigéniquement, le microbe de l'infection s'est révélé comme étant un *abortus*. Après hémoculture le germe en cause isolé a montré par contre des caractères d'un germe intermédiaire entre *abortus* et *melitensis*, ou plus exactement entre *abortus suis* et *melitensis* (germe poussant sans augmentation de CO^2 — bactériostase laissant un doute entre *abortus suis* et *melitensis* — donne H^2S après 3 jours). Signalons aussi la tardive apparition de phénomènes allergiques, l'intradermo-réaction est devenue positive 6 mois après le début de la maladie.

Au point de vue épidémiologique, cette observation nous a paru intéressante à rapporter, du fait qu'aucun cas de brucellose constatée à Djibouti n'a encore été signalé. C'est un fait qui vient montrer la diffusion de cette infection à laquelle on doit penser sous tous les climats. Point intéressant au point de vue épidémiologique, la maladie a été manifestement contractée par l'ingestion de lait de chèvre (les vaches sont d'ailleurs inexistantes dans ce pays), or le germe isolé semble avoir les caractères d'un *abortus* ; on se trouverait donc en présence d'un *abortus* ayant infecté accidentellement la chèvre et transmis par elle à l'homme. L'épidémiologie semble indiquer que le germe est plutôt un *abortus* puisqu'un seul homme est tombé malade sur plusieurs qui buvaient du lait de chèvre.

Enfin au point de vue thérapeutique, nous mentionnons les échecs des diverses thérapeutiques chimiques ; les dérivés sulfamidés nous avaient donné cependant une première fois l'impression d'une action efficace puisque leur administration a coïncidé avec l'arrêt progressif d'une onde. En même temps que la chute thermique sont apparus les phénomènes méningés et un état général alarmant si bien que nous nous sommes demandés s'il n'y avait pas eu lyse microbienne intense avec mise en liberté d'endotoxine neurotrope. En tous cas l'effet heureux ne s'est pas prolongé et la température a repris au bout de quelques jours. La thérapeutique biologique, sous forme d'auto-vaccin microbien employé après l'apparition des phénomènes allergiques, semble avoir donné un résultat lent mais durable, puisqu'il n'y a plus eu de reprise thermique.

Au cours d'une brucellose évoluant depuis longtemps on pourrait objecter qu'il s'agit là peut-être d'une coïncidence et, qu'aussi bien, la maladie était arrivée au terme de son évolution. Toutefois la relation de cause à effet a été si nette que nous estimons, honnêtement, pouvoir la retenir.

Signalons également le caractère assez particulier de la formule sanguine — on signale dans les infections à *Brucella* une mononucléose intense — notre malade n'a pas manqué à la règle puisqu'il a présenté, pendant toute sa maladie, une formule à mononucléose intense (58 monos pour 27 polys).

Enfin, dans une communication assez récente à cette Société, l'un de nous insistait encore sur ce qui a été écrit à propos de *Br. abortus*, à savoir que l'infection humaine à *Br. abortus* était rare (4 o/o des cas en France) et qu'elle était en général très bénigne. Le cas rapporté alors venait à l'encontre de cette opinion.

Si tant est que le diagnostic au Laboratoire entre *Br. melitensis* et *Br. abortus* puisse être formel, les faits que nous rapportons ici indiquent que *Br. abortus* peut se comporter dans ses déterminantes cliniques exactement comme *Br. melitensis* ; ils indiquent également la possibilité de la coexistence de l'infection palustre (présence de *Pl. vixax* chez notre malade) et d'une infection à *Brucella*. D'où la nécessité de recourir à l'hémoculture dans les états fébriles où la quinine ne modifie pas de façon formelle la courbe thermique.

Travail de la Clinique des Maladies Exotiques.
Ecole d'Application du Service de Santé des Troupes Coloniales.

BRUCELLOSE HUMAINE EN AFRIQUE OCCIDENTALE FRANÇAISE. ISOLEMENT D'UNE SOUCHE DE *BRUCELLA MELITENSIS*

Par M. PELTIER, E. ARQUIÉ, P. FABRE, C. DURIEUX et H. JONCHÈRE

L'existence de la fièvre ondulante en Afrique Occidentale Française a été soupçonnée depuis longtemps par un certain nombre de praticiens.

Les premières recherches de laboratoire ont été effectuées par Bourret (1), en 1910, à Saint-Louis du Sénégal, dans deux cas cli-

(1) Bourret. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1910, p. 490.

niquement très suspects. Il constata des agglutinations à *B. melitensis* allant chez l'un jusqu'au 1/400, chez l'autre jusqu'au 1/80. Pour ces deux malades, les hémocultures restèrent toutes négatives.

En 1936, Mercier et Bordes (1) à l'Hôpital Michel Lévy, à Marseille, ont également observé un sérodiagnostic de Wright, positif au 1/200, chez un sergent rapatrié du Sénégal pour une affection fébrile de longue durée.

La rareté des cas observés n'avait pas permis jusqu'ici l'isolement du germe spécifique d'origine humaine.

Nous avons eu récemment l'occasion de faire, chez un malade hospitalisé à Dakar, une série d'hémocultures dont le résultat positif nous autorise à affirmer en toute certitude l'existence de la fièvre ondulante chez l'homme, en Afrique Occidentale Française.

I. — Observation clinique

Mamadou Cissoko, de race Sarakolé, originaire de Nioro (Soudan). Séjourne à Dakar depuis 1925 où il exerce la profession d'agent de police. A été hospitalisé à plusieurs reprises pour des motifs divers, en particulier en octobre 1937 pour névralgie sciatique avec image radiologique de sacralisation de la V[e] lombaire sans modification du liquide céphalo-rachidien.

La maladie actuelle a débuté vers le 6 avril 1938. Les premiers symptômes observés ont été : de la fièvre, de la céphalée, de la diarrhée, des vomissements alimentaires, des douleurs abdominales diffuses avec maximum d'intensité au niveau de la région épigastrique.

Au bout de quelques jours, les vomissements s'arrêtent, la céphalée s'atténue puis disparaît, mais la fièvre et la diarrhée persistent.

Le malade entre à l'Hôpital Central Indigène le 14 avril 1938. C'est un sujet de grande taille, fortement musclé, pesant 68 kg. La température est de 38°8. Le pouls est bien frappé à 108. Le malade éprouve une sensation de fatigue et de courbature.

Au point de vue de l'appareil digestif : la langue est saburrale. Le malade anorexique accuse des douleurs spontanées et diffuses dans la fosse iliaque droite. L'abdomen est souple, mais cependant la palpation accentue les douleurs et révèle des gargouillements dans la fosse iliaque droite. Il existe de la diarrhée sous forme de selles ocreuses, fétides, au nombre de 4 par jour. Le foie déborde légèrement le gril costal ; son bord inférieur est douloureux à la pression.

La rate ne paraît pas augmentée de volume.

Appareil respiratoire : râles ronflants dans l'espace omovertébral gauche.

Appareil circulatoire : assourdissement très notable des bruits du cœur dans la région apexienne ainsi qu'à la base. Pouls régulier à 108 ; tension 11-8.

L'examen des autres appareils ne révèle rien d'anormal en dehors d'une micropolyadénopathie.

(1) Mercier et Bordes. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1936, p. 638.

Evolution : du 14 avril au 30 juin, l'affection a évolué de la façon suivante : la fièvre a persisté jusqu'au 14 juin sous forme d'une fièvre rémittente à caractère assez nettement ondulant : 4 poussées fébriles avec périodes d'oscillations ascendantes, acmé d'un à deux jours au-dessus de 39°, suivi d'une période d'oscillations descendantes ; poussées séparées par de courts intervalles d'un à quatre jours pendant lesquels la température se maintenait toujours au-dessus de 37°.

Depuis le 25 juin le malade est apyrétique.

La sensation d'asthénie est allée en s'accentuant jusqu'à atteindre un certain degré de prostration. L'état s'est progressivement altéré et un amaigrissement notable s'est produit, le poids descendant jusqu'à 60 kg.

Dès le 2 mai sont survenues des crises sudorales nocturnes intenses.

Des arthralgies très douloureuses ont apparu d'abord au niveau de l'articulation sacro-iliaque droite puis sacro-iliaque gauche. On note de plus des points osseux extrêmement douloureux au niveau des crêtes iliaques.

Vers le 25 juin, point douloureux au niveau de l'articulation acromio-claviculaire gauche.

Traitement. — Après un traitement d'une dizaine de jours d'urotropine et de salicylate de soude et un essai de six jours avec le septoplix, le malade est ensuite traité par le novarsénobenzol : il reçoit 3 g. 90 en 8 injections. Sous l'effet de ce traitement, les poussées fébriles deviennent de plus en plus courtes et l'orthopyrexie s'installe à compter du 14 juin et se maintient jusqu'à présent.

II. — Examens de laboratoire

Divers examens de laboratoire pratiqués au début de la maladie n'ont donné aucune indication :

Examens et ensemencements de selles : résultats négatifs.

Urines : traces d'albumine.

Urée sanguine : 0,40 o/oo.

Bordet-Wassermann et Kahn : négatifs dans le sang.

Un frottis de sang examiné le 17 avril a montré quelques rares schizontes de *Pl. praecox* qu'un traitement quinique a chassés rapidement.

Deux numérations globulaires faites, l'une le 26 avril et l'autre le 3 mai, ont donné des résultats sensiblement concordants :

Hématies	4.400.000	puis	3.800.000
Hémoglobine	80	puis	75 o/o
Leucocytes	4.000	puis	4.000

La formule leucocytaire est la suivante :

Poly neutro	59
Eosino	1
Lympho	5
Moyens Mono	24
Grands Mono	8
Promyélocytes	3

Quelques hématies nucléées.

De l'examen du liquide céphalo-rachidien, en date du 10 mai, il faut retenir la présence de 15 éléments cellulaires et un taux d'albumine de 0 g. 45 avec un BORDET-WASSERMANN négatif.

Quatre hémocultures, pratiquées les 15, 22 et 25 avril et le 20 mai, ont permis la mise en évidence et l'isolement d'un germe se présentant sous la forme d'un microcoque à GRAM négatif. Ce microcoque est apparu vers le 8e jour dans les 3 premières hémocultures et le 11e dans la dernière. Le sérodiagnostic pratiqué avec l'*Abortus* de notre collection s'est montré positif au 25e jour de la maladie, au taux de 1/5.000 (souche venant de l'Institut Pasteur de Paris, inagglutinable ni spontanément ni par la chaleur). Le sérum du malade avait été chauffé 20 minutes à 56°.

L'étude du germe isolé nous a permis de l'identifier à *Brucella melitensis*. Voici, en effet, les caractères culturaux et biologiques que nous avons pu observer :

Le germe pousse facilement sur les milieux ordinaires dans les conditions normales (sans addition de CO^2).

Il trouble uniformément le bouillon avec, au bout de quelques jours, apparition d'une collerette.

Sur gélose ordinaire, les colonies sont petites, rondes, nacrées. La culture devient par la suite glaireuse et filante.

Le germe n'attaque aucun sucre.

En eau peptonée, il ne produit pas d'indol.

Le rouge neutre n'est pas modifié. Le lait n'est pas coagulé. Le sérum coagulé n'est pas liquéfié.

La gélose au plomb est très faiblement noircie.

Le germe est agglutiné au 1/2.000 par un sérum antimélitococcique expérimental.

Au point de vue expérimental, l'inoculation péritonéale au cobaye a déterminé une réaction fébrile marquée et une périorchite, avec mort tardive entre le 25e et le 30e jour. Le lapin a présenté seulement de la fièvre, tous les animaux sont morts au bout d'un mois environ.

Ces caractères nous permettaient de classer le germe dans le genre *Brucella*. Nous avons alors entrepris d'en déterminer la variété par les méthodes de HUDDLESON et de M. de SANCTIS.

1° Nous avions déjà pu observer que le germe poussait normalement sans adjonction de CO^2.

2° Sur gélose au foie, le développement est nettement plus abondant que sur milieu ordinaire.

Par comparaison avec notre *Abortus* de collection, nous avons noté que notre germe ne donnait qu'une ébauche de noircissement du papier au sous-acétate de plomb — et seulement pendant les premières vingt-quatre heures, — alors que l'*Abortus* le noircissait fortement pendant plusieurs jours.

3° Sur milieu à l'œuf et au vert-malachite de Pétragnani, notre germe pousse facilement en déterminant une décoloration complète alors que l'*Abortus* de collection ne donne qu'une culture extrêmement maigre sans aucune modification apparente du milieu.

Tous ces caractères nous permettaient déjà presque d'affirmer que nous avions à faire à *Brucella melitensis*. Toutefois, pour compléter cette étude, il était indispensable de pratiquer l'épreuve bactériostatique des colorants. Nous ne disposions malheureusement pas de la thionine et de la fuschine basique de la *National aniline Chemical Company*, jugés comme pouvant donner seuls une indication valable en la matière.

Le professeur Lisbonne a bien voulu pratiquer ces épreuves au Centre de Recherches sur la Fièvre ondulante à Montpellier. Nous l'en remercions vivement ici. Il nous a fait connaître que la culture de notre germe n'était pas entravée par les colorants précités. Il a confirmé notre diagnostic de *Brucella melitensis*.

Dès le résultat positif de la première hémoculture, nous avons pratiqué sur notre malade une intradermo-réaction que nous avons répétée depuis à quatre reprises. Les résultats ont été régulièrement négatifs.

III. — Enquête épidémiologique

L'enquête épidémiologique ne nous a pas permis d'aboutir à une conclusion certaine. Le sujet, à Dakar depuis 1925, a déclaré avoir passé un congé de quelques mois, de novembre 1937 à février 1938, à Nioro (Soudan Français) son pays d'origine, région de grand élevage, ovin, bovin, caprin. Il prétend n'avoir jamais bu de lait de chèvre ni mangé de fromage frais ; par contre il aurait consommé à Nioro, et continue d'ailleurs à consommer à Dakar, du lait frais de vache. Quoique aucune publication n'ait été encore faite à ce sujet, l'Inspection de l'Elevage considère actuellement comme certaine l'existence de Brucelloses animales dans différentes parties de l'A. O. F. ou au Soudan en particulier. La contamination de notre malade dans cette région nous paraît donc vraisemblable sans qu'on puisse toutefois l'affirmer.

Résumé et conclusions

En résumé, nous avons isolé chez un indigène originaire du Soudan, n'ayant pas quitté depuis de longues années l'A. O. F., la première souche africaine de *Brucella melitensis*.

Cette souche provenait d'un malade ayant présenté une affection d'une durée totale de 10 semaines environ, caractérisée par une

fièvre à type ondulant, accompagnée de tous les signes habituels de la mélitococcie, avec comme seul symptôme atypique une diarrhée persistante ne pouvant être rattachée à aucune autre affection intercurrente.

Les caractères culturaux et biologiques du germe isolé et, en particulier, les caractères d'HUDDLESON nous permettent d'identifier le germe isolé à *Brucella melitensis* et de confirmer définitivement l'existence de la Fièvre ondulante en A. O. F.

Institut Pasteur de l'A. O. F. et Hôpital Central Indigène de Dakar.

PERMÉABILITÉ DE LA MUQUEUSE BUCCALE DU RAT AU BACILLE DE STÉFANSKY

Par E. MARCHOUX et V. CHORINE

Nous savons que l'infection ganglionnaire signale la région par laquelle ont pénétré les germes de STÉFANSKY. Dans une note précédente, tout en vérifiant que les bacilles introduits par la voie digestive se localisaient dans les ganglions mésentériques, nous avions aussi constaté la présence de ces éléments pathogènes dans les ganglions sous-maxillaires et cervicaux. Nous en avions conclu qu'en retirant la sonde de l'estomac on devait infecter l'arrière-gorge (1). C'est pour vérifier la réalité de ce passage que nous avons monté les expériences suivantes.

Expérience n° 1192, faite le 26 février 1937. — On prélève chez un rat, infecté 5 mois auparavant par injection sous-cutanée de bacilles de STÉFANSKY, un léprome gros comme une noisette qui s'est développé au point d'inoculation. Ce léprome est broyé dans l'eau physiologique. Les grosses particules de tissus sont enlevées par centrifugation à faible vitesse pendant trois minutes. Le liquide surnageant est centrifugé à nouveau à grande vitesse, le culot de bacilles est repris dans l'eau physiologique, bien émulsionné et centrifugé à faible vitesse pour éliminer les amas de bacilles. L'émulsion obtenue est libre de tissus et très riche en germes acido-résistants.

Avec un petit écouvillon on badigeonne la gorge de cinq animaux normaux après avoir pris soin, pour éviter que le liquide ne coule dans l œsophage, d'exprimer l'excès du liquide en pressant le coton de l'écouvillon contre la paroi du verre stérile contenant l'émulsion.

(1) E. MARCHOUX et V. CHORINE. *Bull. de la Soc. de Pathol. Exot.*, 1937, t. XXX, p. 268.

Le premier rat meurt le 23 juillet 1937, 6 mois après le début de l'expérience. Il est indemne de toute infection.

Le deuxième rat, apparemment normal, meurt le 2 août 1937, 10 jours après le premier. A l'ouverture de la peau on ne trouve aucune modification pathologique des tissus. Malheureusement ce rat est partiellement dévoré par ses congénères ; il manque une partie de la tête et du cou. L'examen des ganglions axillaires et inguinaux de deux côtés est négatif, de même que les ganglions cervicaux profonds et les ganglions trachéo-bronchiques. Trois ganglions mésentériques examinés, de taille sensiblement normale, contiennent cependant quelques rares bacilles acido-résistants. On voit donc que l'animal est infecté. Il est difficile de préciser sur ce rat l'endroit de passage des germes, car les ganglions sous-maxillaires manquent pour l'examen.

Le troisième et le quatrième rat morts respectivement les 23 et 24 août 1937, près de 7 mois après l'infection, se sont montrés indemnes de lèpre.

Le cinquième rat mort le 22 juin 1938, presque 17 mois après l'infection, ne présente pas de lésions apparentes. On constate à l'autopsie que les ganglions superficiels sont de taille normale, sauf les ganglions sous-maxillaires qui sont gros. L'examen des ganglions inguinaux et axillaires de deux côtés reste négatif. Au contraire, les ganglions sous-maxillaires gros, blancs et durs comme de véritables lépromes, sont très riches en germes acido-résistants. Les ganglions cervicaux profonds et les ganglions trachéo-bronchiques augmentés de volume contiennent aussi d'assez nombreux germes acido-résistants. Les ganglions mésentériques petits sont libres de toute infection. Le foie et la rate sans lésions apparentes ne renferment pas de bacilles à l'examen microscopique.

Ce cinquième rat, très intéressant, nous permet de déterminer exactement l'endroit de pénétration des bacilles. L'atteinte très grave des ganglions sous-maxillaires, à l'exclusion des autres ganglions, indique nettement que le passage des germes s'est produit dans la partie antérieure du tube digestif et très probablement au niveau de la gueule ou du pharynx. S'il en était autrement, les ganglions mésentériques ou trachéobronchiques seraient les plus atteints.

Nous ne nous étonnons pas que les rats morts 6 et 7 mois après l'infection ne nous aient pas permis de déceler l'existence d'une infection, car nous savons par d'autres expériences que le passage au travers des muqueuses exige une période d'incubation très longue ; il arrive souvent que nous ne trouvions pas de bacilles acido-résistants chez des animaux infectés par cette voie avant 10 à 12 mois.

Conclusions

Il résulte de l'expérience ci-dessus exposée :

1° Que le rat prend la lèpre quand on dépose les bacilles de Stéfansky sur les muqueuses de la gueule et de la gorge ;

2° Que l'infection se manifeste par l'atteinte des ganglions sous-maxillaires, indiquant ainsi que le passage des germes se produit par les étages supérieurs du tube digestif.

La muqueuse digestive est donc perméable dans toute son étendue aux bacilles de Stéfansky. Il convient de songer, dans la lèpre humaine, à un mode d'infection identique et d'en tenir compte pour la prophylaxie de la maladie de Hansen.

RECHERCHES SUR LA CULTURE ET LA TRANSMISSION EXPÉRIMENTALE A DES ANIMAUX DE LABORATOIRE DU BACILLE LÉPREUX HUMAIN ET DU BACILLE DE STEFANSKY

Par A. PAPAIOANNOU

En 1932, nous avons entrepris divers essais de culture et de transmission expérimentale du bacille lépreux humain à des animaux de laboratoire, en partant soit du sang, soit du broyat des lépromes. Jusqu'à la fin de 1933, nous avons opéré des prélèvements sur 152 malades dont 65 présentaient la forme nodulaire. Pour l'ensemencement du sang, ainsi que des lépromes, nous avons employé 14 milieux en usage pour la culture du bacille de Koch. Dans tous les cas, le sang a été ensemencé après avoir été traité par la méthode de Shiga ou par celle de Löwenstein. Nous ferons observer, en outre, que nous avons eu soin de prélever des lépromes jeunes et que les prises de sang ont toujours été effectuées en période fébrile, c'est-à-dire en état de septicémie.

En aucun cas, nous n'avons pu obtenir un développement caractérisé ; sans doute, dans plusieurs tubes de la première culture, avons-nous retrouvé sur des frottis un grand nombre de bacilles acido-résistants, mais ceux-ci présentaient toujours de profondes altérations.

En somme, malgré l'abondance des prélèvements opérés et les ensemencements multiples faits au cours d'une année, les résultats des cultures du bacille lépreux, soit avec du sang, soit avec l'émulsion physiologique du broyat des lépromes, ont été constamment négatifs.

De même, les inoculations pratiquées par différentes voies et avec des doses variables sur des animaux de laboratoire (cobaye, souris, spermophile, rat) sont restées sans résultats. Ces animaux, sacrifiés

à des époques diverses après l'inoculation, n'ont jamais présenté de lésion apparente de la peau ou des viscères.

En revanche, en employant une technique particulière, nous avons pu obtenir une culture du bacille lépreux et transmettre une infection nette à des animaux de laboratoire, plus spécialement au rat et au spermophile. Cette technique consiste à faire macérer un nodule entier, prélevé chez un malade non traité, dans de l'eau physiologique à 25° environ (température voisine de la normale en période chaude pendant 15 jours). Seule la partie liquide sert à inoculer les animaux et à ensemencer le milieu de culture; ce milieu spécial, semi-solide et solide, dont la composition chimique rappelle celle de la lymphe, est composé de la façon suivante :

Carbonate de potassium	0,23
Chlorure de sodium	6,153
Carbonate de chaux.	0,243
Carbonate de magnésie	0,093
Sulfate ferreux	0,095
Glycose	0,960
Glycogène	0,097
Asparagine	0,030
Urée	0,003
Lait	20 cm^3
Bouillon peptoné 2 o/oo	le tout fera 500 cm^3

Les résultats obtenus par cette technique peuvent se résumer ainsi :

A. — En ce qui concerne la culture du bacille sur notre milieu, elle est caractérisée par la formation d'une couche mince à la surface du milieu solide, et d'un trouble assez accentué à la base du milieu semi-solide. Sur des frottis colorés au Ziehl, nous avons trouvé les formes typiques du bacille lépreux. Jusqu'à présent, nous avons pratiqué 18 passages et les cultures se sont montrées très riches, avec la seule différence qu'à partir du sixième repiquage nous avons constaté l'apparition d'assez nombreuses granulations, au bout et au milieu du bacille, que nous considérons comme marque de dégénération du bacille lépreux : en effet, les autres repiquages sont moins riches et, au 18e repiquage, ils ont perdu leur aspect ; bacilles très fins, courts, acido-résistants, prenant le Ziehl-Nelsen très faiblement.

B. — *En ce qui concerne les résultats de l'inoculation du virus à des animaux de laboratoire.* — Les animaux inoculés avec le liquide de la macération (rats, souris blanches et spermophiles) sont tous morts cachectiques au bout d'un mois. A l'autopsie, nous avons trouvé : chez les rats, poumons blancs, avec des cavernes pleines de pus, et pleins de bacilles acido-résistants; les mêmes

résultats chez les souris blanches, tandis que nous constations, chez le spermophile, une infection généralisée à tous les viscères.

Nous avons procédé enfin à l'inoculation d'une culture âgée d'un an à une série de rats, de souris blanches, de spermophiles et de hamsters; nous avons constaté l'amaigrissement et une perte abondante des poils. Sacrifiés au bout de quatre mois, ces animaux n'ont montré qu'une infection discrète, à peine quelques nodules, avec présence de bacilles lépreux dans les poumons ou dans la rate; il faut noter que dans les deux cas — inoculation soit du liquide de la macération, soit de la culture — de nombreux sujets parmi les animaux inoculés sont restés indemnes d'infection. Ces résultats étant acquis, nous avons voulu par la suite contrôler notre technique en procédant à une nouvelle série d'expériences avec une souche de bacille lépreux murin (b. Stefansky). Cette fois encore, les résultats obtenus ont confirmé la supériorité de notre méthode sur celles employées jusqu'alors pour le même sujet. En effet, tandis qu'avec le procédé habituel (implantation de lépromes sous la peau) l'infection demeure localisée, nous avons réussi à la généraliser chez la plupart des animaux inoculés. Le 19 novembre 1935, nous avons reçu de M. le professeur Marchoux et de M. le professeur Mayer, auxquels nous exprimons notre reconnaissance, des lépromes de rats; nous les avons laissés au frigidaire 6° à 1° au-dessus de zéro, dans la glycérine, jusqu'au 9 février 1937. Nous avons inoculé de nombreux rats et souris avec les lépromes; certains sont morts au bout de deux mois, d'autres au bout de sept mois, à l'autopsie on n'a rien trouvé; en inoculant, avec la glycérine qui contenait les lépromes, des rats ou des souris par différentes voies et avec des doses variables, nous avons constaté les faits suivants : tous ces animaux ont présenté une grande cachexie, perte d'appétit; une partie est morte au bout d'un mois, l'autre au bout de trois mois. 1° Ceux qui étaient inoculés sous le derme présentaient, à l'autopsie, des ganglions inguinaux, axillaires et trachéo-bronchiques pleins de bacilles lépreux. Au niveau du pancréas, nous avons trouvé un abcès plein de bacilles lépreux; la rate, les reins contenaient d'assez nombreux bacilles, mais moins abondants. D'autres animaux inoculés avec l'émulsion des viscères sont morts avec les mêmes symptômes, mais sans qu'on ait constaté une si grande abondance de bacilles; d'autres, morts à la suite d'un amaigrissement considérable, ne présentaient pas de bacilles à l'autopsie. 2° Les animaux inoculés dans le cerveau ont fait de la cachexie et sont morts au bout de trois mois. A l'autopsie, de très nombreux bacilles ont été trouvés dans le cerveau, dans les viscères, surtout dans le foie. 3° Les animaux inoculés dans le péritoine avaient en abondance des bacilles lépreux, surtout sur la rate. Inoculés avec l'émulsion de cet organe, des cobayes sont

restés sains et n'ont rien présenté à l'autopsie. Des animaux inoculés avec différentes doses de glycérine pure n'ont rien présenté. La macération des lépromes dans de la glycérine diluée avec de l'eau physiologique ou de l'eau distillée, dans les mêmes conditions de temps et de température, ne semble pas donner des résultats aussi satisfaisants.

Conclusion

1° Les lépromes humains, prélevés chez des sujets non traités, et mis à macérer dans de l'eau physiologique à 24°-34° pendant quinze jours, permettent d'obtenir le développement du bacille sur un milieu spécial préparé par nous ; le liquide seul possède, d'autre part, un pouvoir infectant caractérisé vis-à-vis du rat, de la souris blanche et du spermophile.

2° La culture obtenue par cette méthode est aisément repiquable sur notre milieu : 18 passages ont été réalisés jusqu'à ce jour.

3° Dans le cas du bacille de Stefansky notre procédé, modifié par l'emploi de la glycérine au lieu d'eau physiologique, se montre également très efficace ; l'inoculation de la glycérine provoque une infection généralisée chez les rats et son ensemencement sur notre milieu donne une culture riche et facile à repiquer.

Institut Pasteur d'Athènes
et Station de l'Hôpital des Maladies contagieuses.

ÉTUDE COMPARÉE DE L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DES HUILES NEUTRES D'ARACHIDES ET DE CHAULMOOGRA UTILISÉES EN INJECTION INTRADERMIQUE

Par J. TISSEUIL, F. GUILHAUMOU, P. RIVOALEN

Dans une communication récente (1), l'un de nous précisait les résultats obtenus à la suite d'injections intradermiques d'huile neutre de Chaulmoogra et d'huile neutre d'olive pratiquées chez un même malade présentant des lésions de lèpre tuberculoïde.

Alors que l'huile neutre de Chaulmoogra, rapidement active, avait entraîné l'affaissement des lésions et la recoloration partielle

(1) *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, année 1938, p. 231.

de la peau, l'huile neutre d'olive au contraire s'était montrée sans action, les lésions ayant conservé la même infiltration, la même teinte des taches en activité.

Poursuivant cette méthode de traitement et toujours par comparaison avec l'huile neutre de Chaulmoogra, nous nous sommes adressés cette fois à l'huile neutre d'arachide.

Deux malades convenablement choisis, présentant de larges taches à bordure saillante, infiltrée, jaunâtre, couvrant d'une façon à peu près symétrique la presque totalité de la surface du dos, reçurent deux fois par semaine des injections intradermiques : du côté droit, d'huile neutre de Chaulmoogra ; du côté gauche, d'huile neutre d'arachide.

Assez rapidement, l'action des injections se fit sentir et déjà, 3 semaines après le début du traitement, nous eûmes un instant l'impression que l'huile neutre d'arachide se montrerait aussi active que l'huile neutre de Chaulmoogra, l'amélioration semblait en effet se faire aussi rapidement d'un côté que de l'autre, la bordure des taches s'effaçait peu à peu et la peau prenait une teinte foncée. Mais, alors que l'amélioration se poursuivit régulièrement du côté Chaulmoogra, le côté arachide sembla reprendre une certaine activité et peu à peu la bordure des taches s'infiltra de nouveau, reprit une teinte jaunâtre et, après trois mois, les taches sont aussi actives qu'avant tout traitement.

Voici d'ailleurs résumées les observations de ces deux malades :

Observation I. — 5 février 1938. Z. K..., 29 ans. Assez bon état général. Présente en même temps que des lésions de lèpre nerveuse très accusées, de très nombreuses taches sur tout le corps.

Griffe cubitale gauche. Infiltration et cyanose marquée des doigts.

Grosse infiltration du pied droit avec, depuis deux ans, un vaste ulcère très profond sous le talon. Un ulcère également au niveau de la partie antéro-externe du talon gauche ainsi que sur la face plantaire du gros orteil.

Cubitaux : droit + ; gauche + +.

Sur la face antérieure du thorax, de nombreuses taches, petites, arrondies, à bordure claire, large de 1/2 cm., non infiltrées et non surélevées ; le centre de ces taches a une teinte cicatricielle voisine de la normale.

Dans le dos, au contraire, elles sont beaucoup plus étendues et recouvrent presque toute la surface cutanée, laissant seulement une étroite bande de peau saine au niveau de la gouttière vertébrale. Ces taches bien délimitées ont une bordure infiltrée, saillante, jaunâtre, desquamante par endroit.

A partir du 5 février 1938, ce malade reçut deux fois par semaine des injections intradermiques d'huile neutre d'arachide à gauche et d'huile neutre de Chaulmoogra à droite.

25 février 1938. Déjà à cette date, c'est-à-dire moins d'un mois après le début du traitement, le côté arachide parut s'améliorer aussi rapidement que le côté Chaulmoogra, la peau avait foncé considérable-

ment, beaucoup plus qu'à droite et la bordure des taches s'effaçait peu à peu pendant que l'infiltration diminuait autant d'un côté que de l'autre.

25 mars 1938. Mais, alors que l'amélioration se poursuivait régulièrement du côté Chaulmoogra (recoloration de la peau, affaissement de la bordure), le côté arachide reprenait peu à peu son activité, réapparition de l'infiltration et de la teinte jaunâtre de la bordure des taches.

7 mai 1938. Trois mois après le début du traitement, du côté droit, la peau a repris une teinte voisine de la normale, en même temps qu'elle a récupéré sa souplesse, il n'existe plus aucune trace d'infiltration et la bordure est, par endroit, effacée à tel point qu'il devient difficile de reconnaître les taches. Du côté gauche, au contraire, elles sont nettement délimitées et ont une bordure jaunâtre aussi infiltrée qu'avant tout traitement.

Observation II. — S. D..., 30 ans, assez bon état général.

25 janvier 1938. Présente, en même temps qu'une infiltration diffuse rouge cuivrée de la face, de très vastes taches, disposées d'une manière à peu près symétrique sur presque toute la surface cutanée du dos.

Ces taches à centre cicatriciel, noir, ont une bordure d'extension large de 1/2 cm. environ, infiltrée et rougeâtre. Soumis au même traitement que le malade ci-dessus, il nous a été permis d'observer chez lui les mêmes phases dans l'action des huiles essayées.

25 février 1938. L'amélioration est manifeste des deux côtés.

La bordure des taches est beaucoup moins infiltrée : à droite, elles reprennent peu à peu une teinte voisine de la normale ; à gauche, elles sont nettement plus foncées.

25 mars 1938. Alors que l'amélioration se poursuit régulièrement du côté droit, à gauche, au contraire, l'infiltration réapparaît ainsi que la teinte jaunâtre de la bordure des taches.

7 mai 1938. Amélioration très marquée à droite alors qu'à gauche les taches ont repris leur activité.

Conclusion

En injection intradermique, l'huile neutre de Chaulmoogra (*Hydnocarpus wightiana*) se montre assez rapidement active et entraîne, avec la recoloration partielle de la peau, la désinfiltration totale des taches, tandis que l'huile neutre d'arachide d'origine du Soudan, dans les mêmes conditions, n'a qu'une action similaire de courte durée après laquelle les taches reprennent rapidement leur aspect primitif.

Travail de l'Institut Central de la lèpre de Bamako.

NOTE SUR QUELQUES ESSAIS INFRUCTUEUX DE TRAITEMENT DE LA LÈPRE MURINE

Par V. CHORINE et P. BERNY

Après les travaux, sans résultats décisifs, de MM. Tisseuil, Markianos, Gillier, Thiroux et Tanguy (1) en vue du traitement de la lèpre murine, M. Marchoux et l'un de nous (2) montrèrent, en 1937, que le tellure et certains de ses sels minéraux (tellurite et tellurate) suspendent, chez le rat, l'évolution de la lèpre.

Il nous a paru intéressant d'étudier l'action possible d'autres métaux et de leurs sels sur cette affection. Les métaux essayés ont été le sélénium rouge, le séléniate de sodium, le cérium, le tungstène, l'aluminium et le sulfate de vanadium.

Ces différents produits (métaux et sels) ont été injectés sous la peau de l'aine gauche des rats, à l'état d'émulsion dans l'huile d'olive (1 cm^3 d'huile contenant 10 mg. du corps à injecter).

Les animaux en expérience avaient tous reçu quelques jours auparavant, sous la peau de l'aine droite, la même quantité d'une émulsion riche en bacilles de Stefansky.

Un certain nombre de rats n'ont pas été traités et ont servi de témoins; les autres, répartis en plusieurs séries, ont été traités en raison de deux injections par semaine des divers produits à étudier. Les animaux traités et les témoins ont été régulièrement examinés.

Nous avons pu ainsi comparer l'évolution de la maladie chez les rats traités et chez les témoins et nous avons constaté qu'elle était identique chez les uns et les autres.

Série I (Sélénium rouge)

6 rats inoculés le 30 septembre reçoivent, entre le 2 novembre 1937 et le 17 mars 1938, 34 injections sous-cutanées, soit un total de 10 cg. 7 de sélénium rouge.

Un mois après le début de l'expérience, un rat est mort. A l'autopsie, de nombreux bacilles acido-résistants ont été décelés au niveau de la zone d'inoculation.

Le 15 décembre, 3 animaux sur 5 présentent de petits nodules nettement perceptibles à l'aine droite.

Le degré d'infection est sensiblement le même chez les rats témoins.

(1) *Société de Pathologie Exotique*, année 1927 et suivantes.

(2) Marchoux et Chorine. Traitement de la lèpre par le tellure. *Bull. Acad. Méd.*, séance du 20 juillet 1937, t. 118, n° 27, p. 86.

Le 3 mars, les cinq rats sont porteurs de gros lépromes.
L'infection est la même chez les témoins.
Le 11 mars, un animal meurt. On découvre à l'autopsie, un léprome riche en éléments acido-résistants, mais aucun groupe ganglionnaire n'est hypertrophié.
Le 17 mars, les 4 derniers rats sont sacrifiés. Tous sont porteurs de volumineux lépromes. Les ganglions de l'aisselle droite ont augmenté de volume et contiennent des bacilles de Stefansky.
Le degré de l'infection est le même que chez les témoins.

Les animaux ont bien supporté le sélénium, mais les tissus l'ont mal résorbé : une quantité importante s'est accumulée à l'aine gauche.
Les animaux répandent une légère odeur alliacée ; la coloration des téguments et des conjonctives n'a pas été modifiée sous l'effet du traitement.

Série II (Séléniate de sodium)

L'expérience n'a pu être poursuivie au delà d'un mois, le produit injecté étant fort toxique, même à la dose de 1 mg. Il n'a pas été possible de tirer une conclusion ; cependant, chez les animaux traités pendant un mois, des bacilles acido-résistants ont été rencontrés à l'aine droite.

Série III (Cérium)

Le traitement a été poursuivi chez 5 rats (l'infection remontait à 15 jours), du 13 novembre 1937 au 17 mars 1938 ; chaque animal a reçu 34 injections médicamenteuses, soit au total 11 cg. 1 de cérium.
Aucun animal n'est mort en cours de traitement.
Le 15 décembre, le 22 février, le 3 mars, les rats traités sont examinés et comparés aux témoins : le degré d'infection est le même.
Le 17 mars tous les rats sont sacrifiés ; chacun d'eux est porteur d'un gros léprome à l'aine droite, de ganglions axillaires hypertrophiés contenant à gauche et à droite des bacilles de Stefansky.

Série IV (Tungstène)

Le traitement s'est poursuivi entre les mêmes dates et avec la même posologie que dans la série III.
Aucun animal n'est mort pendant le traitement.
Le 15 décembre, le 22 février et le 3 mars les animaux sont examinés. Ils portent, à ces différentes dates, des nodules à l'aine

droite sensiblement égaux à ceux des témoins et des animaux traités par le cérium.

Les rats de la série IV sont sacrifiés le 17 mars.

2 sont porteurs de lépromes gros comme une amande, les 3 autres d'un nodule du volume d'une noisette ; les néoformations sont riches en bacilles acido-résistants. Il en est de même des ganglions axillaires, augmentés de volume à gauche et à droite.

Série V (Aluminium métal)

L'expérience s'est poursuivie du 2 novembre 1937 au 16 mars 1938. 6 rats ont été mis en traitement : 2 sont morts en cours d'expérience (l'un le 1er décembre, l'autre le 24 janvier). Les 4 autres ont été sacrifiés le 16 mars ; ils avaient reçu 37 injections médicamenteuses, soit 10 cg. d'aluminium.

Les rats morts avant la fin de l'expérience présentaient à l'aine droite de petits nodules contenant de nombreux éléments de STEFANSKY.

Les rats sacrifiés portaient de même de petits lépromes au point d'inoculation et des ganglions axillaires droits hypertrophiés contenant des bacilles acido-résistants.

Il existe, chez tous ces animaux, un important dépôt d'aluminium dans la zone d'injection ; de plus, le métal est retrouvé étalé à la surface du foie, de la rate, des reins et du diaphragme.

Aux mêmes dates, l'infection est la même chez les animaux traités et chez les témoins.

Série VI (Sulfate de vanadium)

A la fin de l'expérience, poursuivie du 5 novembre 1937 au 16 mars 1938, seuls 2 animaux subsistaient ; ils avaient reçu 9 cg. 7 de vanadium en 32 injections.

4 animaux étaient morts au cours de l'expérience, les deux premiers successivement le 20 novembre et le 4 décembre, et les deux suivants le 17 janvier et le 5 février, chacun d'eux présentant au niveau de l'aine droite un petit léprome.

A plusieurs reprises les animaux traités par le vanadium ont été comparés aux témoins : chaque fois l'infection était la même dans les deux séries.

Le 16 mars, les 2 animaux restant sont sacrifiés. En plus d'un léprome à l'aine droite riche en bacilles acido-résistants, les ganglions axillaires, légèrement atrophiés des deux côtés, contiennent des éléments de STEFANSKY. Le degré d'infection est le même que celui des témoins.

CONCLUSIONS

Le sélénium rouge, le cérium, le tungstène, l'aluminium et le sulfate de vanadium n'exercent aucune action sur l'évolution de la lèpre murine et sont peu toxiques.

Travail du laboratoire de M. le professeur MARCHOUX.

ACTION DU BEURRE DE GORLI PAR VOIE INTRADERMIQUE DANS LES LÈPRES TUBERCULOÏDES

Par J. TISSEUIL et P. RIVOALEN

Dans une note antérieure, l'un de nous a déjà montré les bons résultats de l'éther éthylique de Gorli dans le traitement des lèpres tuberculoïdes. Continuant nos recherches pour déterminer le principe actif des huiles anti-lépreuses, nous présentons, aujourd'hui, les résultats de nos essais de beurre de gorli suivant la méthode utilisée dans nos essais antérieurs. Comme le beurre de gorli est solide au-dessus de 40°, nous avons dû le dissoudre dans l'huile d'olive que nous savons déjà inactive. Nous nous sommes arrêtés au mélange de 40 o/o comme étant le meilleur pourcentage pour la facilité de l'injection. Ce mélange d'ailleurs se solidifie en grande partie par refroidissement, mais il est facile de le liquéfier à nouveau par un chauffage modéré.

Nous avons essayé ce mélange chez deux malades atteints de lèpre tuberculoïde, d'ailleurs en réaction tuberculoïde subaiguë.

Chez ces deux malades dont la plus grande partie de la surface du corps est couverte de taches rouge foncé, très infiltrées, saillantes, dont la biopsie a permis de contrôler la structure tuberculoïde, les injections ont été faites, à droite, de mélange huile d'olive et beurre de gorli, et à gauche d'huile d'olive seule.

Par suite de l'état évolutif de la réaction tuberculoïde sous l'action du traitement, les taches ont présenté des modifications irrégulières qui ont abouti à une amélioration le plus souvent très nette. Evidemment l'action du produit était diminuée du fait de cette solution assez faible à 40 o/o.

Les observations suivantes résument les faits :

OBSERVATION I. — F. K. Ce malade entre à l'Institut le 27 août 1937, le corps est recouvert de nombreuses taches rouges tuberculoïdes. Dès le

début d'octobre suivant, il présente une réaction qui se manifeste par des troubles généraux subaigus, une infiltration marquée de ses taches plus rouges. Cet état persistera à peine inchangé, cependant en voie de régression surtout à la face, jusqu'au 1er février 1938, date à laquelle commencent les injections intradermiques qui seront faites 2 fois par semaine. Ce n'est que dans le courant mais surtout à la fin du mois de mars, que les différences se manifestent à droite et gauche. A gauche les taches restent infiltrées, saillantes, mais perdent leur couleur rouge foncé; elles sont devenues jaunâtres tandis qu'à droite les premières taches injectées ne sont pas visibles, ni perceptibles au toucher. Cependant une nouvelle infiltration partielle reparaît à droite, en mai, mais sensiblement moindre que celle de gauche et régresse à nouveau sous l'influence d'une nouvelle série d'injections.

C'est ainsi que la tache sus épineuse droite est sans infiltration et à peine visible, celle de la zone sous-épineuse à peine marquée, tandis qu'à gauche les taches sont jaunes, infiltrées, saillantes.

Observation II — K. T. Ce malade entre à l'Institut le 31 janvier 1938. La surface du corps est à peu près entièrement couverte de taches rouge foncé, saillantes en pleine réaction tuberculoïde.

Les injections intradermiques sont commencées, comme pour le malade de l'observation I, à droite avec le mélange à 40 o/o de gorli dans l'huile d'olive et à gauche avec de l'huile d'olive pure, le 5 février 1938. Mais, dans le courant du mois de mars, les taches s'affaissent et il est bien difficile de faire une différence entre les taches de droite et de gauche. Dans le courant du mois de mai une différence légère s'établit pour quelques taches symétriques du dos qui sont moins infiltrées à droite qu'à gauche.

Mais, en juin, les taches se réinfiltrent à nouveau, tout particulièrement à gauche, et quelques taches du dos à droite qui ont reçu deux injections n'ont aucune infiltration. Ainsi cette reprise d'activité des taches entraîne l'infiltration des taches à gauche et non point à droite.

De ces observations, par suite de la réaction tuberculoïde, l'action a paru irrégulière, mais cependant nette.

La lenteur de l'action s'explique en partie par ce que le beurre de gorli était à 40 o/o dans l'huile d'olive.

Conclusion

Le beurre de gorli en mélange à 40 o/o dans l'huile d'olive a une action nette sur les taches tuberculoïdes.

Mais cependant cette action a été en partie masquée soit par une poussée nouvelle, soit par une régression généralisée.

A part ces oscillations, la réaction a à peu près disparu chez le premier malade tandis que les taches, à droite, ont perdu en totalité ou en partie leur infiltration et, chez le deuxième malade, à peu près seules les taches à l'huile d'olive s'infiltrent à nouveau. La lenteur de cette action est sans doute due en partie au faible pourcentage du mélange et à l'état de réaction tuberculoïde des taches.

Travail de l'Institut Central de la Lèpre de Bamako.

DU CYCLE EVOLUTIF DE QUELQUES *RICKETTSIA*

Par A. DONATIEN et F. LESTOQUARD

Les descriptions morphologiques des *Rickettsia* s'appuient généralement sur l'observation de petits éléments ressemblant à des bactéries, mais de taille très inférieure et dont la caractéristique est un polymorphisme accusé. Il est classique de prétendre que ces éléments se multiplient par bipartition. Nous voudrions montrer, dans cette note, que ces corpuscules sont, pour un certain nombre de *Rickettsia*, l'aboutissement d'un cycle évolutif particulier.

Rickettsia conjonctivæ Coles 1931.

Dans l'étude expérimentale de *R. conjonctivæ* (fig. 1) effectuée récemment, nous avons pu examiner quotidiennement des frottis

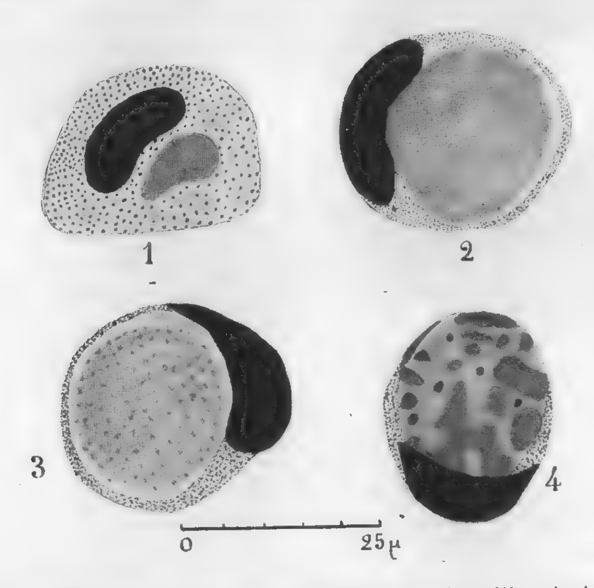


Fig. 1. — 1. *Rickettsia conjonctivae.* Corps initial de petite taille coloré en rouge. — 2. *Rick. conj.* Corps initial de grande taille coloré en rouge. — 3. *Rick. conj.* Corps initial granuleux. Coloration rouge. — 4. *Rick. conj.* Corps initial en voie de fragmentation irrégulière.

de raclage de la conjonctive de sujets infectés expérimentalement. Très rapidement, de 1 à 3 jours après la contamination, on voit apparaître, dans quelques cellules épithéliales, des masses volumi-

neuses arrondies dont le diamètre mesure en moyenne 10 μ (avec des extrêmes de 5 à 20 μ). Le volume de ces masses est tel que le noyau est ou bien simplement déprimé ou bien refoulé à la périphérie de la cellule de telle sorte qu'il coiffe la néoformation. Colorées au May-Grünwald-Giemsa modifié (1), ces masses ont une teinte soit d'un rouge uniforme, soit d'un rouge de plus en plus foncé à mesure que l'on se rapproche du centre de l'inclusion. Cette varia-

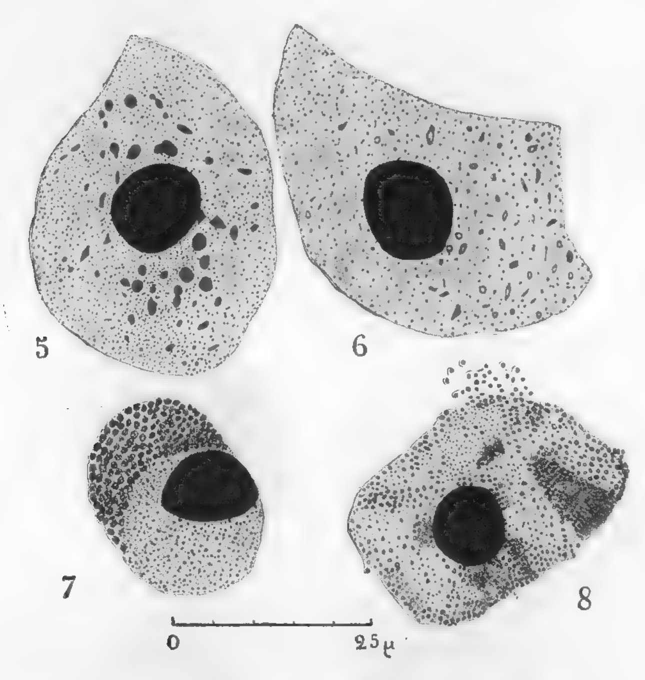


Fig. 2. — 5 et 6. *Rick. conj.* Formes de passage colorées en rouge. — 7 et 8. *Rick. conj.* Corps élémentaires colorés en bleu-lilas.

tion progressive de la teinte permet de penser que ces masses ont la forme d'une sphère ou d'une lentille. Ces inclusions sont franchement délimitées et séparées du cytoplasme par une zone claire.

Dans les jours suivants, le nombre de ces masses augmente et il n'est pas rare d'en voir une, deux ou trois dans la même cellule. Il arrive que deux masses de grandes dimensions viennent au contact

(1) Tous les examens rapportés dans cette note ont été effectués sur des préparations colorées par la technique suivante :

Après fixation par l'alcool iodé, nous colorons avec une solution constituée par l'eau distillée neutralisée à laquelle on ajoute, à un taux convenable, des quantités égales de May-Grünwald et de Giemsa.

l'une de l'autre, mais elles ne se confondent pas, elles sont au contraire séparées par une ligne de démarcation bien tranchée et une partie de leur contour est logée dans une encoche particulière du noyau. Il s'agit donc de véritables corps étrangers et non d'une manifestation réactionnelle du cytoplasme à l'égard d'un virus. C'est d'ailleurs ce que démontre l'évolution de ces inclusions.

Leur structure homogène disparaît, en effet, assez rapidement. Certaines présentent un état finement granuleux, les granules n'atteignant que 0 μ 1 de diamètre environ. D'autres se fragmentent en un certain nombre de grains arrondis ou anguleux et mesurant de 0 μ 5 à 3 μ (fig. 2). Ils se libèrent vers le 8e jour et viennent parasiter d'autres cellules. Le plus souvent les cellules épithéliales atteintes sont multiparasitées. Ces corps sont encore colorés en rouge comme la masse initiale. Vers le 9e ou 10e jour apparaissent les grains rickettsiens classiques : cocci, coccobacilles, anneaux de teinte lilas tous de petite taille. On les voit dériver directement des corps rouges du stade précédent. Certaines cellules contiennent des grains de teintes différentes, étroitement mélangés. Les grains lilas, d'abord en amas plus ou moins gros suivant qu'ils dérivent de corps rouges plus ou moins volumineux, augmentent rapidement de nombre et finissent bientôt par occuper la totalité du cytoplasme de la cellule. Tel est le cycle évolutif de *Rick. conjonctivæ*.

Rickettsia canis. DONATIEN et LESTOQUARD 1935.

Jusqu'au début de 1938, les données morphologiques de ce protiste étaient limitées à des agrégats de grains de faibles dimensions (0 μ 2 à 0 μ 4) plus ou moins étroitement accolés les uns contre les autres. Ces agrégats formaient des inclusions granuleuses situées dans le cytoplasme des cellules mobiles du système réticulo-endothélial.

L'inoculation expérimentale de *Rick. canis* au chien provoque régulièrement des accès aigus au cours desquels les parasites sont relativement nombreux. Si l'on examine des frottis de foie et des étalements de sang prélevé dans les petits vaisseaux de la pie-mère, on trouve non seulement les inclusions granuleuses déjà décrites, mais aussi des formes massives de coloration très foncée (fig. 3). Elles sont presque noires avec des reflets pourprés et mesurent 3 à 5 μ de diamètre. Elles sont généralement arrondies et se logent souvent dans une encoche du noyau d'un monocyte. Certains monocytes contiennent plusieurs masses de petite taille comme si celles-ci résultaient de la fragmentation des formations précédentes. On voit aussi des masses violettes, et d'autres de couleur lilas. C'est dans

ces dernières qu'apparaît l'état granuleux. On a pu observer, dans un même monocyte, une masse sombre, une masse rouge-violet, toutes deux non granuleuses et, à côté, une inclusion granuleuse de couleur lilas. Au stade granuleux, les grains sont ou bien très

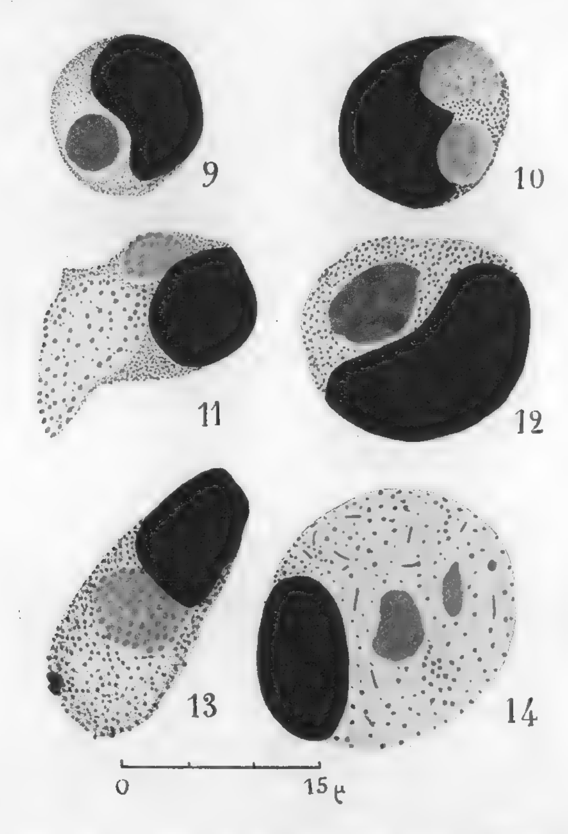


Fig. 3. — 9. *Rick. canis*. Corps initial, coloration foncée à reflets pourprés. — 10. *Rick. canis*. Corps initial rouge et masse en morula. — 11. *Rick. canis*. Masse en morula et corps élémentaires dispersés. — 12. *Rick. ruminantium*. Corps initial rouge foncé. — 13. *Rick. ruminantium*. Masse en morula. Voir corps élémentaires dispersés, de *Rick. ruminantium*, dans : les Rickettsioses animales, *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. XV, 1937, pp. 142-187. — 14. *Rick. conori*. Corps initiaux, formes de passage et corps élémentaires de morphologie variée.

petits et serrés étroitement les uns contre les autres ou bien un peu plus gros, individualisés mais toujours en agrégats. On voit enfin le stade terminal c'est-à-dire la dissémination des deux sortes de grains dans le cytoplasme du monocyte.

Nous avons pu suivre l'évolution de *R. canis* par l'examen quotidien d'étalements de sang prélevés sur quelques chiens en accès

aigu de rickettsiose. Dans les premiers jours de l'accès, nous avons vu apparaître les formes massives foncées et uniquement ces masses. Ce n'est qu'après quelques jours que les inclusions granuleuses de teinte lilas ont fait leur apparition.

Il en a été de même lorsque nous avons sacrifié des chiens à différentes périodes de la maladie expérimentale. Au début de la maladie les masses foncées dominent. En pleine période d'état on trouve toutes les formes, ce qui dénote une évolution continue de la *Rickettsia*.

Rickettsia bovis Donatien et Lestoquard 1936 et **Rickettsia ovina** Lestoquard et Donatien 1936.

Des formations massives précédant les inclusions granuleuses ont également été trouvées dans les préparations effectuées avec du sang ou des pulpes d'organes prélevés sur des bœufs ou des moutons en accès aigu de rickettsiose à *R. bovis* ou à *R. ovina*. Ce fait n'a rien de surprenant étant donné l'analogie étroite de ces deux protistes avec *R. canis*.

Rickettsia ruminantium Cowdry 1926.

Rick. ruminantium, agent de la heartwater des ruminants : mouton, chèvre et bœuf, se rencontre, au cours de l'accès aigu, dans les cellules endothéliales de la tunique interne des vaisseaux. Le nombre peu élevé de ces *Rickettsia* rend leur recherche malaisée. Cependant, si on examine des frottis d'endoveine ou d'endortère de moutons morts ou sacrifiés pendant l'accès aigu, on peut trouver, dans certaines cellules, des masses sombres à reflets pourprés et pouvant mesurer jusqu'à 5 μ de diamètre (fig. 3). Quelques-unes déforment le noyau. D'autres cellules contiennent plusieurs masses arrondies de même teinte, mais de taille plus réduite : 1 à 2 μ. D'autres encore contiennent des plages de couleur lilas, les unes de teinte uniforme, les autres finement granuleuses. On trouve enfin les *Rickettsia* classiques soit assemblées en agrégats de plus ou moins grandes dimensions soit disséminées dans le cytoplasme, cette disposition étant la plus habituelle. La rareté du parasite ne permet pas de fixer la succession des différentes formes : on est pourtant en droit de penser que l'évolution est analogue à celles de *R. conjonctivæ* et de *R. canis*.

Rickettsia conori Brumpt 1932.

Dans les frottis de vaginale enflammée de cobaye infecté expérimentalement de virus boutonneux, *Rick. conori* parasite les cellules endothéliales de revêtement de la séreuse et s'y montre en extrême abondance. A côté des innombrables éléments rickettsiens classiques on peut voir, dans certaines cellules, de grosses masses sombres à reflets pourprés. Certaines de ces cellules ne contiennent qu'une inclusion de grande taille : 4 à 5 µ déprimant parfois le noyau. D'autres cellules contiennent plusieurs masses de plus petite taille (environ 2 µ). Les masses moyennes sont parfois rapprochées de telle sorte que leur groupement paraît être le résultat de la fragmentation d'une masse plus grosse. On trouve également des masses semblables dans le cytoplasme de cellules où se trouvent également de petits éléments rickettsiens très nombreux. Enfin la plupart des cellules ne sont parasitées que par ces derniers corpuscules.

Les 6 *Rickettsia* qui font l'objet de cette note ne sont pas les seules pour lesquelles on a pu établir l'existence d'un cycle évolutif. Bedson et Bland, puis Bland et Canti ont étudié le développement de *R. psittaci* Lillie 1930 dans les organes de souris sacrifiées à des temps variables après l'inoculation expérimentale et aussi dans des cultures de tissu infecté par le virus. Ici également on a vu de grandes masses homogènes semblables à des *Plasmodium* relativement grands, à des *morula* primaires, à des colonies de particules enrobées dans une matrice homogène. Toutes ces formations sont intracellulaires et différentes des inclusions acidophiles qui sont la caractéristique de certains virus. Dans les colonies jeunes, les particules sont relativement grosses, mais, après un certain temps, les corpuscules deviennent progressivement plus petits et plus nombreux (1).

Enfin les recherches de Migayawa et de ses collaborateurs ont démontré que la lymphogranulomatose inguinale humaine est due à une *Rickettsia* que l'on trouve principalement dans les histiocytes. Ishimitsu a mis en évidence, soit dans les bubons des malades, soit dans certains organes des animaux d'expérience, des formes massives qui parasitent certaines cellules du système réticulo-endothélial et dont l'aspect est tout à fait analogue aux grosses inclusions que

(1) S. P. Bedson and J. D. W. Bland. *Brit. J. Exp. Path.*, 1932, t. XIII, p. 461 ; *Ibid.*, 1934, XV, p. 243 ; J. D. W. Bland and R. G. Cauti. *J. Path. and Bact.*, 1935, XL, p. 231.

l'on trouve notamment dans les cellules épithéliales du mouton atteint de conjonctivite rickettsienne (1).

En conclusion, l'étude de la morphologie de huit *Rickettsia* très différentes par certaines de leurs propriétés (espèces animales atteintes, nature des cellules parasitées, mode de transmission, signes anatomo-cliniques des maladies engendrées), montre dans toutes ces infections la présence d'éléments tout à fait semblables, depuis de grandes masses homogènes jusqu'à des corps infiniment petits, à la limite de la visibilité. Dans la psittacose, dans la conjonctivite des ruminants et dans la rickettsiose du chien, on a pu trouver toutes les formes de transition entre les grandes formes et les très petits germes. Ces derniers sont donc l'aboutissement d'un véritable cycle évolutif. Reprenant les termes utilisés par Halberstaedter et Prowazek dans l'étude morphologique de la *Rickettsia* du trachome, les grandes masses pourraient être appelées « Corps initiaux » et les tout petits germes « Corps élémentaires ».

Toutes les formations échelonnées entre les corps initiaux et les corps élémentaires, et qui ont d'ailleurs une morphologie très variée, constituent de simples formes de passage. Ce serait notamment le cas des *morula* si fréquentes dans *R. canis*, *R. ovina* et *R. bovis*, plus rares dans *R. ruminantium* et *R. conori*.

Ce cycle évolutif, commun à des germes si divers, montre que ces virus forment un groupe très homogène et qu'on n'est actuellement pas fondé à scinder le genre *Rickettsia* en plusieurs genres différents.

Institut Pasteur d'Algérie.

PIROPLASMOSES DU CONGO FRANÇAIS

Par R. MALBRANT

Dans le Sud de l'Afrique Equatoriale Française les piroplasmoses des animaux domestiques n'ont, jusqu'à présent, donné lieu qu'à un petit nombre d'observations. Les renseignements fournis sur les parasites constatés sont, par ailleurs, des plus sommaires et quelque peu incertains, puisqu'ils mentionnent simplement la constatation à Brazzaville en 1931-1932, de *Piroplasma bovis* (?) et d'*Anaplasma marginale* dans le sang de plusieurs bovins.

(1) K. Ishimitsu. *Jap. Journ. of Exper. Med.*, vol. 14, 1936, p. 391 ; *Ibid.*, vol. 15, 1937, p. 185.

L'occasion nous ayant été donnée tout récemment d'observer au Moyen-Congo plusieurs hématozoaires du groupe des piroplasmes non signalés dans cette région jusqu'à ce jour, et notamment celle de *Theileria parva*, nous croyons utile de consigner ici le résultat de nos constatations.

Piroplasmoses bovines.

Notre examen a porté sur un certain nombre de zébus malades, appartenant à un des rares troupeaux d'élevage du Moyen-Congo, chez lesquels les symptômes dominants : anémie profonde, polyadénites, nous firent d'abord envisager la possibilité de trypanosomiase. Quelques-uns d'entre eux montraient en outre une respiration dyspnéique accompagnée d'une toux sèche et rare ; d'après les bergers, les excréments de ces animaux étaient striés de sang. Ajoutons que l'hémoglobinurie aurait été parfois constatée sur certains bovins du troupeau (1). Une seule autopsie put être pratiquée. Elle ne montra de particulier que des œdèmes hémorragiques périrénaux, quelques taches pétéchiales sur le cœur et un foie nettement hypertrophié, jaunâtre et friable. En outre, la teinte des organes abdominaux était subictérique.

L'examen du sang de cet animal ayant permis de mettre en évidence de nombreuses *Theileria*, nous demandâmes à MM. Donatien et Lestoquard, de l'Institut Pasteur d'Alger, auxquels nous exprimons ici nos remerciements, de bien vouloir en préciser l'identité. Par la suite, onze frottis, prélevés sur d'autres bovins malades ou suspects, leur furent également envoyés. Les résultats des examens faits par eux se décomposent ainsi qu'il suit :

N° 1 : *Theileria parva*. Toutes lésions du sang.
N° 2 : Négatif.
N° 3 : Négatif.
N° 4 : *Theileria parva* et *T. mutans*.
N° 5 : *Theileria parva*.
N° 6 : *Theileria mutans* et trypanosomes.
N° 7 : *Th. parva*. Lésions du sang.
N° 8 : *Th. parva. Th. mutans. Anaplasma marginale.*
N° 9 : *Th. parva*.
N° 10 : Négatif.
N° 11 : *Th. parva*.
N° 12 : Négatif.

(1) Cette hémoglobinurie est sans doute imputable à une infestation par *Piroplasma bigeminum* ou *Babesiella* sp ?... mais nous n'avons pas eu l'occasion d'en préciser l'origine.

Ainsi, sur douze animaux examinés (1), tous « bas d'état » il est vrai, *Theileria parva*, non identifiée jusqu'alors en Afrique Equatoriale Française, a été constatée 7 fois, *Th. mutans* 2 fois et *Anasplama marginale* une fois. Et ceci n'est pas sans conséquence pour l'avenir de l'élevage bovin au Moyen-Congo, puisqu'il s'avère dès lors impossible, du moins dans la région où cette affection a été constatée (Mindouli), d'entreprendre sans de très grands risques l'élevage du gros bétail, à moins de disposer d'un bain détiqueur. Il est d'ailleurs à noter qu'une installation de cet ordre existe dans l'entreprise d'élevage où nous avons constaté la theilériose mais, comme elle est très défectueuse (la trop faible profondeur du dipping tank permet à beaucoup d'animaux d'éviter l'immersion complète) et que, d'autre part, la composition du bain n'est pas surveillée sérieusement, il n'y a pas lieu de s'étonner que d'assez nombreux cas de maladie aient pu se produire.

Il nous est impossible de préciser si la « Fièvre de la Côte Orientale » sévit depuis longtemps au Moyen-Congo. Elle a dû, selon toute vraisemblance, y être importée de l'étranger à la faveur des achats d'animaux qui ont été faits depuis 20 ans soit en Afrique du Sud, soit en Angola et au Congo belge, pour améliorer le troupeau de Mindouli ou pour ravitailler en viande les chantiers du chemin de fer.

Anaplasmose ovine.

C'est à cette affection que nous croyons devoir rapporter une mortalité anormale survenue tout récemment dans le troupeau de la Station expérimentale de l'Institut Pasteur de Brazzaville. L'examen du sang de deux agneaux présentant des symptômes analogues à ceux précédemment enregistrés chez les animaux ayant déjà succombé (anémie profonde, conjonctive couleur porcelaine, inappétence, etc...) montra la présence de nombreux anaplasmes. Un nouveau cas d'anaplasmose fut par la suite enregistré chez un adulte et, afin de déterminer le pourcentage des animaux porteurs de parasites, l'examen du sang de tous les ovins de la station fut pratiqué. Malgré leur bon état de santé apparent, 5 d'entre eux furent reconnus infestés, ce qui tendrait à démontrer que beaucoup de moutons du Moyen-Congo se trouvent naturellement prémunis contre cette affection à partir d'un certain âge.

Des constatations déjà faites à Brazzaville, il semblerait résulter, par ailleurs, que l'aptitude des animaux à résister à l'anaplasmose

(1) Plusieurs nouveaux cas d'infestation par *T. parva* et *T. mutans* ont été enregistrés par la suite à Mindouli.

et à se prémunir contre elle est régionale et relève d'une résistance héréditaire. Nous avons noté, en effet, que sur les deux lots qui ont servi à constituer le troupeau de la Station, seuls les moutons provenant de Linzolo ont fait des anaplasmoses graves ou mortelles. Ceux de Madingou (1), bien qu'appartenant à la même race, paraissent au contraire héberger les anaplasmes sans en souffrir. Le tableau suivant résume les constatations faites à ce sujet :

Origine	Effectif	Nombre d'animaux ayant montré des signes cliniques d'anaplasmose	Nombre d'animaux reconnus porteurs d'anaplasmes	Mortalité enregistrée
Moutons provenant de Linzolo ou issus de brebis provenant de cette région	8 (dont 5 agneaux)	6	8	6 (dont 5 agneaux)
Moutons provenant de Madingou	16	aucun	3	néant

De nouvelles observations sont cependant nécessaires pour conclure.

* * *

Il résulte donc de ce qui précède que :

1° La theilériose à *T. parva* (East Coast fever) existe au Congo français, où elle semble avoir été importée d'Afrique du Sud, du Congo belge ou de l'Angola, cela avec d'autant plus de facilités qu'aucun arrêté ne règlemente en A. E. F. l'introduction du bétail étranger.

2° La theilériose à *T. mutans* existe également au Moyen-Congo. Cette affection est, comme partout ailleurs, toujours bénigne et coexiste généralement avec d'autres parasitoses sanguines (piroplasmoses, trypanosomiases).

3° L'anaplasmose bovine, dont la présence a déjà été notée à Brazzaville en 1931-1932 sur des animaux d'importation, sévit en permanence dans certaines régions du Moyen-Congo.

4° L'anaplasmose semble constituer un facteur important de mortalité pour les ovins dans certaines régions du Moyen-Congo, alors que dans d'autres ces animaux paraissent se prémunir naturellement contre elle.

(1) Localité située à une distance d'environ 200 km. de Linzolo.

5° La faible densité du cheptel du Sud du Moyen-Congo, qui relève pour une bonne part de l'incapacité des indigènes en matière d'élevage, semble aussi due, pour une part importante, à la présence en nombre de régions, non seulement de trypanosomiases, mais encore des affections à hématozoaires notées ci-dessus.

Institut Pasteur de Brazzaville.
Service de Recherches zootechniques.

LES LACUNES DE NOS CONNAISSANCES SUR LE CYCLE PLASMODIAL CHEZ L'HOTE VERTÉBRÉ

Par Ph. DECOURT et J. SCHNEIDER

Depuis la découverte de l'hématozoaire par Laveran en 1880 de nombreux travaux ont étudié le cycle des plasmodes chez leurs hôtes à sang chaud (homme, singe, oiseaux), et chez les moustiques vecteurs. Mais alors que le cycle plasmodial est parfaitement précisé chez le moustique, il n'a pas pu être complètement reconstitué chez l'hôte vertébré, aussi bien chez les mammifères supérieurs que chez l'oiseau. Les investigations, pourtant prolongées, des malariologues n'ont permis de retrouver le parasite ni pendant la période d'incubation ni pendant les périodes qui séparent les accès de rechute.

Diverses hypothèses ont été faites sur la localisation des parasites dans l'organisme pendant ces périodes d'infestation latente ; elles n'ont pas encore pu être confirmées avec certitude, et l'on ignore totalement la morphologie des plasmodes à cette phase de leur cycle.

Au moment d'exposer nos recherches personnelles, il nous paraît préférable de résumer les nombreux travaux effectués jusqu'à présent pour élucider ce problème posé depuis 58 ans. Cet exposé succinct de la question nous semble d'autant plus utile que la plupart des publications sur le sujet ont été faites en langues étrangères.

Nous ne suivrons pas l'ordre historique des travaux, mais nous rappellerons l'évolution du parasite depuis son inoculation chez l'hôte vertébré par le moustique vecteur en indiquant au fur et à mesure les faits établis, les lacunes de nos connaissances sur le cycle parasitaire et les hypothèses émises à leur propos.

On sait que le moustique infesté inocule *dans le derme* les sporozoïtes contenus dans ses glandes salivaires. Missiroli (1933-

1934) cherchant à suivre le sporozoïte à partir de ce moment sur des canaris infestés par des sporozoïtes de *P. præcox (relictum)* fit des biopsies de la peau à l'endroit de l'inoculation et étudia sur des coupes en série l'évolution des sporozoïtes. « Les premiers travaux, dit-il, ont amené à découvrir d'une façon inattendue que, après 10 minutes, on ne rencontre plus trace des sporozoïtes à l'endroit de l'injection, et que, dans les cinq premières minutes, on rencontre quelques sporozoïtes avec un noyau gonflé dans lequel apparaissent quatre ou cinq grains de chromatine nettement séparés », et qui représentent, pense-t-il, des sporozoïtes en voie de dégénérescenee.

Boyd (1934) désirant connaître la rapidité de l'éloignement des sporozoïtes à partir du point d'inoculation appliqua sur la peau de l'homme un moustique infesté par *P. vivax*, puis 8 minutes après commença l'excision (qui dura 7 minutes) de la peau inoculée. Néanmoins, les accès palustres apparurent après une période d'incubation normale. « Il est évident, conclut l'auteur, que dans cette expérience, les sporozoïtes ont été introduits directement dans la circulation ».

Tel n'est pas l'avis de Missiroli : cet auteur a inoculé des canaris à l'extrémité d'une aile puis amputé l'aile après des temps variables. Les inoculations ont été positives lorsque l'aile avait été amputée 5 minutes après l'inoculation, tandis que deux canaris, amputés une minute après l'inoculation, sont restés indemnes. Se basant sur cette expérience et sur le fait que l'on peut inoculer un paludisme en injectant des sporozoïtes au milieu d'une petite hémorragie sous-cutanée, Missiroli suppose que les sporozoïtes sont drainés vers la circulation générale par la voie lymphatique plus lente que la voie sanguine.

* * *

Quelques minutes à peine après l'inoculation, le sporozoïte disparaît donc, et l'on en est alors réduit aux hypothèses. C'est à ce stade que le plasmode est désigné sous le vocable *forme X* qui traduit l'ignorance où l'on est de sa localisation et de sa morphologie. Grassi, qui découvrit le cycle sexué chez le moustique, et le cycle asexué actuellement connu chez l'homme, supposait (1900) que le plasmode subissait alors une troisième phase qui serait probablement constituée par la multiplication des sporozoïtes injectés par l'anophèle humain. Plus tard, Schaudin (1902) prétendit que le sporozoïte pénétrait directement dans le globule rouge où commençait alors le cycle schizogonique. Mais personne depuis n'a pu vérifier cette observation.

Afin de vérifier l'hypothèse de Grassi sur l'existence d'une troisième phase intermédiaire, Boyd et ses collaborateurs ont étudié le pouvoir infestant du sang pendant la période d'incubation ; ils ont ainsi constaté que pendant les jours suivant l'inoculation de *P. vivax* à l'homme, le sang ne transmet pas le paludisme à un sujet neuf. Cette découverte a été confirmée dans le paludisme aviaire par Kikuth et par Raffaele avec *P. relictum*, Warren et Coggeshall avec *P. cathemerium* ; dans le paludisme humain par Ciuca et ses collaborateurs, avec *P. falciparum*, Raffaele et de Sanctis-Monaldi avec *P. vivax*. D'après les expériences de Raffaele avec *P. relictum* le sang ne commence à devenir infestant qu'après 72 heures, et ne l'est sûrement qu'à partir du sixième jour.

Kikuth a constaté que le sang n'est pas infestant pendant au moins 24 heures après *injection intraveineuse de sporozoïtes*. Raffaele a reproduit cette expérience avec *P. relictum* en inoculant des doses massives de sporozoïtes : sept heures après, le sang n'était pas infestant. Après l'injection *intramusculaire* de sporozoïtes le sang n'est pas infestant pendant plusieurs jours (Raffaele, Kikuth, Warren et Coggeshall). Ciuca et ses collaborateurs ont étudié la virulence du sang citraté chez l'homme infesté par *P. falciparum* et ont constaté que le sang ne devient infestant pour un nouveau sujet (inoculation intraveineuse de 20 cm^3 de sang citraté) qu'à partir du sixième jour après l'inoculation de sporozoïtes dans la veine du donneur.

On a ainsi été amené à rechercher si les tissus de l'organisme étaient infestants. Kikuth (1933) a obtenu des résultats négatifs en injectant des broyats d'organes prélevés trois à quatre jours après l'inoculation avec *P. relictum* et *P. cathemerium*. Missiroli (1937) a également obtenu des résultats négatifs avec *P. relictum*, Warren et Coggeshall (1937) ont obtenu des résultats positifs avant que le sang ne devienne infestant en injectant une émulsion de rate, de foie, de moelle osseuse, mais négatifs avec une émulsion de poumon.

La localisation et la morphologie des plasmodes pendant les périodes qui succèdent aux accès et séparent les rechutes, sont restées aussi mystérieuses que le cycle plasmodial pendant la période d'incubation. Certes, en dehors des rechutes, on voit parfois réapparaître dans le sang périphérique les parasites, mais presque toujours momentanément à l'occasion d'une fatigue ou d'une affection intercurrente, sortant d'un repaire qui n'a pas encore pu être identifié d'une façon précise.

Pour expliquer l'absence du parasite dans le sang circulant, James a émis l'hypothèse que les plasmodes se trouvaient fixés

pendant les périodes d'infestation latente, dans les cellules du système réticulo-endothélial tapissant la paroi des vaisseaux sanguins. Cette hypothèse est surtout basée sur la connaissance déjà ancienne d'une schizogonie endothéliale chez les *hémoprotidés* (ARAGAO, 1908-1911 pour *hœmoproteus colombæ* chez les pigeons ; ANSCHÜTZ, 1909-1910 pour *hœmoproteus orizivoræ* chez le passereau de Java). Mais l'opinion actuelle est que les formes endothéliales décrites par ARAGAO représenteraient en réalité une toxoplasmose (HOARE 1924, WENYON 1926). Les recherches faites pour confirmer l'hypothèse de JAMES ont été nombreuses. RAFFAELE (1934) mit le premier en évidence chez des oiseaux inoculés avec *P. elongatum* des formes parasitaires apigmentées de très grande taille avec un nombre de mérozoïtes élevé, dans des cellules endothéliales. HUFF et BLOOM (1935) avec *P. elongatum*, RAFFAELE avec *P. relictum*, KIKUTH et MUDROW avec *P. relictum* et *P. cathemerium* ont observé des formes analogues dans les cellules endothéliales.

JAMES et TATE ont découvert en 1936 les « corps bleus » chez les poules infestées par *P. gallinaceum*, sur la souche écrite et rapportée de Ceylan par E. BRUMPT en 1935. Ces corps bleus sont formés par une sorte de grande masse parasitaire sans pigment, comprenant un très grand nombre de noyaux minuscules (50, 60 et plus), et qui encombrent l'endothélium des capillaires viscéraux après la période des accès. Ces corps bleus ne sont pas constants. Quand on les trouve, ils sont très nombreux dans les capillaires du cerveau ; ils apparaissent plus rarement et plus tard dans le foie, la rate, les reins, le poumon.

L'existence des corps bleus a été rapidement confirmée par BRUMPT qui a, en outre, montré que les corps bleus peuvent apparaître aussi bien après l'inoculation de sang infesté qu'après inoculation par sporozoïtes.

D'après HEGNER et WOLFSON (1938), les corps bleus n'appartiendraient probablement pas au cycle plasmodial, mais représenteraient une toxoplasmose associée au *Plasmodium*.

Personnellement, nous avons obtenu des infestations plasmodiales après une incubation normale de 9 à 10 jours, en inoculant à des poulets neufs un broyat de cerveau contenant des corps bleus, et prélevé plusieurs jours après la disparition des schizontes dans le sang périphérique.

D'après RAFFAELE, alors que le cycle endothélial du *P. relictum* ne se voit que chez les oiseaux infestés par inoculation de sporozoïtes, ce même cycle peut se voir avec *P. elongatum*, même après l'inoculation de sang infesté. Cette différence serait due au fait que dans le second cas, le cycle endothélial persisterait pendant la période d'infestation érythrocytaire, et qu'en raison de l'anémie

rapide et intense, des formes jeunes apparaîtraient dans le sang circulant et seraient susceptibles lors de l'inoculation de ce sang de déterminer chez l'animal neuf un cycle endothélial. Kikuth et Mudrow partagent l'avis de Raffaele pour *P. cathemerium*.

Très récemment, Raffaele (1938) a entrepris l'examen minutieux de centaines de lames faites avec des myélogrammes chez l'homme inoculé avec une grande quantité de sporozoïtes de *P. vivax* et de *P. falciparum*. Il a pu ainsi trouver un schizonte apigmenté libre et deux jeunes schizontes dans une cellule réticulo-histiocytaire.

*
* *

Lorsqu'on fait la synthèse des innombrables travaux parus sur ce que James appelle les formes « extra-érythrocytaires » des plasmodes, on voit que ces formes se rapportent à deux aspects très différents.

1° On a trouvé des schizontes apigmentés (jeunes trophozoïtes et corps en rosaces) dans des cellules réticulo-endothéliales. Ces formes ont été trouvées *exceptionnellement* après un examen d'un très grand nombre de lames de sang ou de frottis de foie, rate et moelle osseuse.

2° On a observé chez des oiseaux inoculés avec *P. elongatum*, *P. præcox (relictum)*, *P. cathemerium*, *P. gallinaceum*, des amas parasitaires apigmentés de très grande taille contenant 16 à 60 noyaux et fixés dans l'endothélium des capillaires viscéraux. Ces formes ont été attribuées par certains auteurs à une toxoplasmose associée.

Ces nombreuses recherches n'ont pas encore permis d'élucider avec certitude le problème du cycle plasmodial pendant les périodes d'infestation latente. En effet, on a vu que les schizontes n'ont été trouvés que très rarement hors des érythrocytes et pendant des périodes où l'incubation du sang transmettait déjà le paludisme. Les grandes formes endothéliales ne paraissent pas constituer une phase nécessaire de l'évolution plasmodiale : même s'ils représentent réellement comme nous le pensons une forme plasmodiale ils sont inconstants et n'ont pas été trouvés pendant la période d'incubation. Ils n'auraient pu d'ailleurs passer inaperçus lors des examens négatifs en raison de leur grosseur et de leur nombre lorsqu'ils existent (1).

(1) L'existence de ces formes parasitaires pourrait légitimer la création d'un genre nouveau distinct du genre *plasmodium*. Missiroli (1937) propose pour ce nouveau genre la dénomination *Istiocytozoon* dans lequel il range les *P. elongatum* et *gallinaceum*. Nous pensons que les *P. cathemerium* et *P. præcox* (*relictum*) devraient être également rangés dans ce genre.

Les diverses études déjà effectuées ont apporté quelques documents nouveaux intéressants, mais aucune expérience précise n'a permis d'affirmer la réalité des hypothèses faites jusqu'à présent sur le cycle plasmodial pendant les périodes d'infestation latente.

La note suivante indique dans quelle voie nouvelle nos recherches se sont orientées.

Bibliographie

Les travaux sur le cycle plasmodial inconnu chez l'hôte vertébré sont trop nombreux pour que nous puissions donner une bibliographie complète. Nous indiquons seulement les principales références. On trouvera dans les travaux mentionnés les autres indications bibliographiques.

Beaurepaire Aragao. — Observaçoes sobre algumas hemogregarinas das aves. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, III, 1911, pp. 54-64.

M. F. Boyd, Stratman, Thomas W. K. — Studies on benign tertian malaria. VII. Some observations on inoculation and onset. *Amer. Journ. Hyg.*, XX (2), septembre 1934, pp. 488-495.

E. Brumpt. — Schizogonie intense du *Plasmodium gallinaceum* dans les cellules endothéliales des poules. *C. R. Soc. Biol.*, 3 juillet 1937.

Brumpt, D. Bovet, L. Brumpt, W. Kikuth et Missiroli. — *Festschrift Bernhard Nocht*, 1937.

Ciuca, L. Ballif, M. Chelaresco, M. Isanos et L. Glaser. — Contributions à l'étude de la tierce maligne expérimentale. Pouvoir infectant du sang au cours de l'incubation. *Rivista di Malariologia*, vol. XVI, fasc. 2, année 15, 1937, pp. 85-90.

C. J. Ferreira. — Observaçôes sobre os esporozoitos do *Plasmodium præcox* (*relictum*). *Riv. di Malar.*, XIII (5), 1934, pp. 559-562.

B. Grassi. — *Studi di uno zoologo sulla malaria*. Roma, Tip. R. Accad. dei Lincei, 1900, p. 158.

R. Hegner et F. Wolfson. — Toxoplasma-like parasites in Canaries infected with *Plasmodium*. *The American Journ. of Hyg.*, vol. XXVII, n° 1, pp. 212-220, janvier 1938.

C. G. Huff et W. Bloom. — A malaria parasite infecting all blood and blood-forming cells of birds. *Journ. of Infect. Diseases*, nov.-déc. 1935, vol. 57, pp. 315-336.

S. P. James et P. Tate. — New knowledge of the life-cycle of Malaria parasites. *Nature*, 1937, vol. CXXXIX, n° 3517, p. 545.

S. P. James. — Advances in knowledge of Malaria since the war. *Trans. R. Soc. Trop. Med. a Hyg.*, 20 novembre 1937.

W. Kikuth et L. Mudrow. — Ueber pigmentlose schizogonieformen bei Vogelmalaria. *Klin. Woch.*, 27 novembre 1937.

W. Kikuth et L. Mudrow. — Malariaübertragungsversuche mit Blut und Organen Sporozoiten infizierter Kanarienvögel. *Rivista di Malariologia*, vol. XVII, fasc. 1, année 16 (1938), pp. 1-14.

A. Missiroli. — Sullo sviluppo dei parassiti malarici. III nota. *Rivista di Malariologia*, vol. XVII, fasc. 1, année 16 (1938), pp. 99-107.

A. Missiroli. — Sullo sviluppo dei parassiti malarici. *Rivista di Malariologia*, vol. XIII, fasc. 5, décembre 1934.

G. Raffaele. — Presumibili forme iniziali di evoluzione di *Plasmodium relictum*. *Rivista di Malariologia*, Sez. 1, n° 5, année 15 (1936).

G. Raffaele. — Il doppo ciclo schizogonico di *plasmodium elongatum. Rivista di Malariologia*, Sez. 1, n° 5, année 15 (1936).
G. Raffaele. — Ricerche sul ciclo di evoluzione iniziale dei parassiti malarici umani. *Rivista di Malariologia*. Sez. 1, n° 6, année 16 (1937), pp. 413-418.
H. Ruge. — *Zeitsch. f. Hyg.*, janvier 1936.
F. Schaudinn. — *Plasmodium vivax* (Grassi e Feletti) der Erreger des Terrianfiebes beim Menschen in Stubien über Krankheitserregende Protozoen. *Arb. a. d. Kaiser. Gesundheitsamt*, 19, 169-250, 1902-1903.
L. Verney. — Lo sviluppo dei parassiti malarici nel reticolo endotelio. *Annali d'Igiene*, n° 1, XVI, janvier 1938.
A. J. Warren et L. T. Goggeshall. — *Zeitsch. f. Hyg.*, janvier 1937.

NOTE PRÉLIMINAIRE SUR LA RECHERCHE DE LA LOCALISATION ET DE LA MORPHOLOGIE DES PLASMODES PENDANT LES PÉRIODES D'INFESTATION LATENTE

Par Ph. DECOURT et J. SCHNEIDER

En considérant l'ensemble des travaux analysés dans notre note précédente sur les « lacunes de nos connaissances concernant le cycle plasmodial chez l'hôte vertébré », on ne peut être qu'étonné de voir combien difficile s'est montrée jusqu'à présent la recherche des plasmodes pendant les périodes d'infestation latente. On a exploré d'une façon systématique foie, rein, rate, cerveau, moelle osseuse, surrénales, poumons, sans obtenir la preuve que ces organes sont le siège constant, et, si l'on peut dire, normal des plasmodes pendant les phases durant lesquelles le parasite est absent du sang circulant.

On a cherché d'une façon systématique les plasmodes dans l'endothélium vasculaire. Mais les résultats, s'ils n'ont pas été négatifs, sont restés assez pauvres jusqu'à présent. On a observé de grandes formes parasitaires apigmentées à noyaux multiples (16 à 60). Mais ces formes n'ont été trouvées que dans certaines variétés plasmodiales et encore d'une façon inconstante.

Chez l'homme on n'a trouvé (par examen de nombreuses lames de moelle osseuse de plusieurs sujets infestés avec une grande quantité de sporozoïtes) que deux jeunes trophozoïtes dans *une seule* cellule réticulo-histiocytaire. Encore fut-elle trouvée au 5e jour de l'incubation, alors que le sang était déjà infestant.

Cette difficulté de trouver le siège habituel des plasmodes pendant les périodes d'infestation latente est d'autant plus étonnante

que la clinique nous montre combien est court, en général, au moment de la rechute, le temps qui sépare la cause déclenchante de l'infestation parasitaire périphérique : si un sujet, ancien impaludé, et apparemment guéri, fait un accès fébrile de rechute, c'est 24 ou 48 heures au plus, et beaucoup plus souvent encore quelques heures seulement après le refroidissement, le traumatisme, la fatigue violente qui l'ont déclenché. Or on sait qu'un accès fébrile, traduisant un phénomène de choc parasitaire, ne peut se produire qu'avec un minimum de parasites ; on sait, par ailleurs, qu'un schizonte de *P. vivax* par exemple, qui est le parasite humain provoquant le plus couramment des rechutes, a besoin de 48 heures environ pour se multiplier *une seule fois* et l'on est loin pour les rechutes, des périodes normales d'incubation du paludisme.

Dans ces conditions, nous sommes bien obligés de conclure qu'une rechute clinique apparaissant dans les 24 heures suivant la cause déclenchante laisse supposer la présence d'un nombre de parasites déjà élevé dans l'organisme pendant la période d'infestation latente.

Aussi le peu de résultats positifs obtenus au cours de recherches pourtant nombreuses amène à penser que le refuge normal des plasmodes, pendant les périodes d'infestation latente, se trouve ailleurs que dans les organes où on les a cherchés jusqu'à maintenant. C'est ainsi que nous avons été amenés à reprendre le problème sur des bases nouvelles.

*
* *

Nos recherches partent de travaux qui datent déjà de plusieurs années et n'ont pas intéressé jusqu'à présent la protistologie. Il nous paraît donc utile de les rappeler ici très succinctement.

J. Reilly, étudiant la pathogénie de la fièvre typhoïde, montrait en collaboration avec nos amis Rivalier, Compagnon, Laplane, H.-C. Pham, E. Friedman et H. Du Buit (1) que le bacille typhique peut être inoculé à des animaux réfractaires jusque-là à l'infec-

(1) J. Reilly, E. Rivalier, A. Compagnon, R. Laplane et H. Du Buit. Sur la pathogénie de la dothiénentérie. La fièvre typhoïde expérimentale. *Annales de Médecine*, 1er Mémoire, février 1935, pp. 182-204. 2e Mémoire, mars 1935, pp. 241-268 ; Sur la pathogénie de la dothiénentérie : Le rôle du système neuro-végétatif dans la genèse des lésions intestinales. *Annales de Médecine*, avril 1935, pp. 321-358 ; J. Reilly, E. Rivalier, A. Compagnon, H. C. Pham, E. Friedmann et H. Du Buit. Les infections éberthiennes larvées. *Annales de Médecine*, février 1936 (1er Mémoire). Leur reproduction expérimentale et leur rôle dans l'immunité, pp. 120-137 (2e Mémoire). Le rôle de l'inflammation hyperergique et l'intervention du système neuro-végétatif dans son mécanisme, pp. 138-164.

tion typhique à condition de porter directement le germe dans le ganglion mésentérique. Etudiant le mécanisme des accidents provoqués par la fièvre typhoïde, ces auteurs montraient qu'ils étaient sous la dépendance du système neuro-végétatif. Bien plus, ils démontraient que la faradisation du nerf splanchnique agissait sur les ganglions mésentériques inoculés, et qu'une simple différence dans l'intensité du courant permettait de généraliser rapidement une infection encore latente ou au contraire d'arrêter une infection en voie de développement. Ces nouvelles notions venaient bouleverser le problème de l'immunité.

Etudiant en collaboration avec E. Rivalier, et H.-C. Pham le mécanisme des infections de sortie, l'un de nous, dans le laboratoire de J. Reilly, montrait que la « sortie » microbienne est liée à l'atteinte du système sympathique (1). L'étude histologique révélait que si l'excitation légère du nerf splanchnique provoque un gonflement des cellules ganglionnaires lymphatiques dont l'activité est ainsi augmentée, l'excitation forte du même nerf provoque au contraire une dégénérescence de ces cellules, telle que l'on voit apparaître des suffusions sanguines hémorragiques, la rupture des barrières cellulaires et la dissémination dans le sang circulant des germes contenus à ce moment dans les ganglions.

Par ailleurs, comparant les phénomènes qui, cliniquement, provoquent d'une part, les infections de sortie, d'autre part, les rechutes palustres, l'un de nous arrivait à la conclusion que ces dernières doivent être considérées comme une véritable « maladie de sortie » et relèvent donc, très probablement, d'une même pathogénie (2).

Nous étions ainsi directement amenés à penser que le cycle plasmodial, chez l'animal à sang chaud, pourrait être analogue au cycle bactérien tel qu'il ressort des travaux de J. Reilly et de ses collaborateurs, sur la pathogénie de la fièvre typhoïde. Si notre hypothèse était exacte, on pourrait ainsi reconstituer complètement le cycle plasmodial chez l'hôte vertébré : le plasmode sous sa forme sporozoïtique, après avoir pénétré dans le derme, serait rapidement drainé par les voies lymphatiques dans les ganglions où il séjournerait pendant toute la durée de l'incubation. Il s'y développerait en même temps qu'il y subirait les transformations morphologiques lui permettant de rejoindre ensuite les hématies

(1) E. Rivalier, H.-C. Pham et Ph. Decourt. Les infections de sortie. Essai d'interprétation pathogénique. *Revue d'immunologie*, mai 1937, nº 3, pp. 219-241.

(2) Ph. Decourt. La lutte antiplasmodiale. Ses facteurs humains (1er Mémoire). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 12 janvier 1938, nº 1, p. 64.

dans le sang circulant sous forme de schizontes. Après une série de divisions asexuées, correspondant aux accès palustres, les plasmodes dont le « potentiel schizogonique », suivant l'expression de l'un de nous, commence à s'épuiser, seraient, à la fin de la période d'accès, de nouveau captés par les ganglions lymphatiques. A partir de ce moment, le malade est devenu un porteur sain dont les « sorties » parasitaires (soit rechutes correspondant aux septicémies microbiennes, soit simples résurgences (1) correspondant aux bactériémies) relèveraient du même mécanisme que les « sorties » microbiennes.

Les constatations faites dans le domaine bactériologique sur la pathogénie des infections de sortie d'une part, de l'autre l'identité des causes déclenchantes dans le cas des infections de sortie et dans le cas des rechutes palustres nous conduisaient donc à rechercher dans les ganglions lymphatiques la localisation normale des plasmodes pendant les périodes d'infestation latente pré- ou post-parasitémiques.

Fait curieux, nos recherches bibliographiques ne nous ont pas apporté de documents sur l'infestation des ganglions lymphatiques par le *plasmodium*. A part le travail de Missiroli mentionné dans notre note précédente et indiquant que le sporozoïte, dans les minutes qui suivent l'inoculation du parasite, semble quitter le derme par l'intermédiaire des sinus lymphatiques intercellulaires, nous n'avons trouvé aucun travail se rapportant à cette question.

Nous avons commencé plusieurs séries d'expériences pour vérifier l'exactitude de notre hypothèse. Elles sont faites actuellement sur des poules infestées par *P. gallinaceum*, parasite décrit et rapporté de Ceylan en 1935 par M. le professeur E. Brumpt qui a bien voulu nous confier sa souche et nous en permettre l'étude dans un de ses laboratoires de l'Institut de Parasitologie de Paris. Nous avons choisi ce matériel de travail car la poule est un animal facile à obtenir et suffisamment grand pour permettre des recherches que la petitesse des oiseaux susceptibles d'être infestés par un autre *plasmodium* rendrait presque impossible.

Dans cette note préliminaire, nous ne pouvons rapporter en détail les résultats de nos premières expériences; il sera d'ailleurs nécessaire de les répéter un grand nombre de fois avant qu'il nous soit permis d'en tirer des conclusions avec certitude.

Disons seulement que :

1° Nous avons obtenu des infestations massives et mortelles par l'inoculation au poulet de quantités infimes (0 cm^3 002) d'amas

(1) Nous entendons par résurgence la réapparition des parasites dans le sang périphérique indépendamment des phénomènes cliniques.

lymphoïdes (1) prélevés chez des poulets précédemment infestés et apparemment guéris, alors que l'inoculation d'une quantité 100 à 200 fois plus grande de tissu splénique ne donnait pas d'infestation. Ajoutons que l'examen attentif des amas lymphoïdes inoculés nous a montré l'absence de corps bleus dont la masse considérable ne pourrait passer inaperçue à un examen même sommaire des préparations. Nous n'avons d'ailleurs jamais trouvé encore de corps bleus dans les amas lymphoïdes de poulets infestés, même lorsqu'il en existait dans le cerveau de l'animal.

2° Dans les mêmes conditions, nous avons obtenu des infestations massives par l'inoculation de très faibles quantités de thymus.

3° Nous avons observé des inclusions particulières dans quelques cellules des amas lymphoïdes prélevés chez des poulets anciennement infestés et blanchis.

Colorés par la méthode de May-Grünwald-Giemsa, ces inclusions apparaissent sous la forme de *gros grains* de 1 μ à 1 μ 1/2 environ de diamètre, ressemblant à un amas de chromatine ; leur teinte est d'un *rouge légèrement violacé*, plus sombre que les granulations azurophiles ; ils sont 5 à 6 fois plus gros que ces granulations dont ils se distinguent en outre par l'irrégularité de leur contour, leur *manque d'homogénéité*, qui paraît traduire les bosselures de leur épaisseur, avec souvent un aspect cratériforme. Nous ne les avons trouvés que dans le *protoplasma* des cellules lymphoïdes, au milieu duquel ils apparaissent, tantôt groupés, tantôt dispersés, entourés d'un petit *halo* et en *nombre variable* toujours inférieur à 10.

4° Nous avons observé des inclusions semblables dans le sang circulant où on les trouve exclusivement dans le protoplasma de *grands lymphocytes*, non accompagnées de pigment. Bien qu'elles soient souvent en très petit nombre nous les avons trouvées d'une façon *constante* chez les poulets infestés par *P. gallinaceum* alors que nous ne les avons jamais trouvées dans le sang des poulets neufs. Elles n'apparaissent d'ailleurs que pendant une période très courte de 2 à 3 jours, à la fin de la période d'incubation et au début de la période d'infestation périphérique ; leur apparition précède celle des premiers schizontes. Nous n'avons jamais retrouvé ensuite dans le sang circulant ces inclusions ni pendant la période d'infestation

(1) Il n'y a pas de ganglions lymphatiques véritables chez la poule. Les cellules lymphatiques sont en effet disséminées. On trouve cependant quelques rares amas cellulaires lymphatiques qui peuvent être considérés physiologiquement comme des ganglions. Ces amas contiennent uniquement des cellules lymphoïdes. On en trouve, d'une façon d'ailleurs inconstante, un au milieu du hile splénique, et un à la base du cou.

massive, ni pendant la phase décroissante de l'infestation périphérique, ni chez les poulets blanchis.

5° Au cours d'expériences faites en collaboration avec Mlle G. GAGIN sur la conservation des hématozoaires *in vitro*, nous avons vu, dans du sang de poulet infesté conservé en solution citratée à 28°, des schizontes donner naissance à des cellules filles puis celles-ci, sans sortir des hématies, prendre pendant les jours suivants l'aspect d'un gros grain de chromatine, sans pigment, d'aspect irrégulier, entouré d'un halo, sensiblement du même volume que les inclusions décrites plus haut.

Les éléments intra-érythrocytaires dérivés des schizontes et observés *in vitro* ont un aspect très voisin des inclusions intra-lymphocytaires observées *in vivo* chez le poulet infesté.

Ces expériences seront rapportées avec d'autres en cours dans de prochaines notes.

ÉRUPTION MORBILLIFORME ET URTICAIRE D'ORIGINE PALUSTRE

Par E. GOURIOU

Dans son beau livre sur les « Urticaires », M. JOLTRAIN (1) dit que « l'urticaire n'est que très rarement signalée au cours du paludisme ».

Il est de fait que si, de temps à autre, un cas d'urticaire palustre est signalé, nous n'avons personnellement, au cours d'une carrière déjà longue, observé qu'une seule éruption d'origine palustre, celle qui fait l'objet de cette communication, et très rares sont les médecins coloniaux qui en ont été les témoins. Aussi bien, ne prétendons-nous pas faire œuvre originale en signalant ce nouveau cas qui présente cependant des particularités intéressantes.

OBSERVATION. — Le sergent-chef LE G... CHARLES, du 2e Régiment d'Infanterie coloniale, 30 ans, 12 ans de service, entre à l'Hôpital maritime de Brest, le 15 décembre 1931, avec la mention suivante : « Vomissements bilieux avec diarrhée, diminution des urines deux jours après un accès de paludisme. Douleurs rénales. Hémoglobinurie à vérifier. Eruption cutanée. N'a pas pris de quinine ».

Ce sous-officier, dans les antécédents duquel on note une bronchite et la dengue à Constantinople en 1922, une congestion pulmonaire droite à Arles en 1924, nous apprend qu'il a été rapatrié de Fort-Lamy (A. E. F.), le 5 juin 1931, pour fatigue générale et anémie, après 17 mois de séjour. Malgré l'absorption régulière (dit-il) de quinine préventive, à la dose quotidienne de 0 g. 50 d'abord, de 0 g. 75 par la suite, il a néanmoins

contracté le paludisme en janvier 1930, peu après son arrivée en A. E. F. Pendant son séjour à Fort-Lamy, il aurait présenté quatre ou cinq accès palustres typiques. Depuis son retour en France, il n'a eu qu'un seul accès, il y a deux jours, accompagné de vomissements bilieux et de diarrhée. Le 14 décembre, ces phénomènes disparaissent et se reproduisent le 15, ce qui motive son hospitalisation.

L'état général est assez bon. Les muqueuses sont peu décolorées. Subictère sclérotical léger. Température axillaire à l'entrée : 38°3. Le 16 décembre, apyrexie complète. Le 17, nouvel accès (t. : 39°3) et l'examen du sang montre la présence d'hématozoaires (*Plasmodium vivax* : rosaces, corps amiboïdes, gamètes). La formule hémoleucocytaire donne 4.805.000 globules rouges ; 6.975 globules blancs. Polyneutro : 49 o/o ; polyéosino : o ; lympho et moyens mono : 46 o/o ; grands mono : 5. Taux d'hémoglobine : 90 o/o. La langue est saburrale, l'abdomen légèrement ballonné est sensible dans la fosse iliaque droite. Les selles contiennent des amibes dysentériques et des kystes amibiens. La rate percutable sur quatre travers de doigt n'est pas palpable. Les poumons et le cœur sont normaux.

Les urines renferment de l'urobiline et de l'indican mais sont exemptes de sang et d'hémoglobine. Le 17 décembre, au moment de l'accès, nous notons sur la peau, dans les régions scapulaires, la présence de petites macules rosées, de la dimension d'une lentille, qui s'effacent sous la pression du doigt pour se reproduire immédiatement après. Cette éruption localisée d'aspect morbilliforme, *non prurigineuse*, disparaît dès le lendemain 18 décembre et le sujet devient apyrétique.

Du 17 décembre 1931 au 26 janvier 1932, date de sa sortie, sous l'influence du traitement entrepris (quinine en injection et *per os*, émétine, arsenic, puis pancrinol), le sujet ne présente ni accès palustre, ni éruption, et ses selles redeviennent normales. Il part en congé de convalescence ayant engraissé de 3 kg. Il rentre à l'hôpital dans la soirée du 15 février 1932 pour « vomissements bilieux, fièvre élevée, urines anormales » et il nous apprend que le 13 février, se trouvant en ville, il a ressenti vers 14 heures un frisson si violent qu'il est revenu à son domicile pour s'aliter. En se déshabillant, il a éprouvé un prurit très accusé et a noté alors sur les avant-bras et les bras la présence d'une éruption papuleuse à caractère urticarien qui ne tarde pas à se généraliser rapidement à tout le tégument. La fièvre augmente alors, le stade de sueur apparaît en même temps que le prurit augmente d'intensité. Vers 15 h. 30, l'éruption s'atténue peu à peu parallèlement à la baisse de température et à 16 heures, elle a totalement disparu. Le 14 février, le même tableau se reproduit, mais l'éruption urticarienne est encore plus marquée que les jours précédents. Hanté par la fièvre bilieuse hémoglobinurique, le sergent chef Le G... s'est abstenu pendant ces trois jours de prendre de la quinine.

A son arrivée à l'hôpital, on ne note aucune éruption : elle a disparu avant son entrée. Température axillaire 38°4 au lieu de 39°8 le matin. La langue est saburrale. L'abdomen est souple. Le foie est un peu débordant comme lors de la précédente hospitalisation et la rate est percutable et palpable. La tension artérielle est Mx : 12 ; Mn : 7 ; i. o. : 4,5. Les urines contiennent toujours de l'urobiline et de l'indican mais le sang et l'hémoglobine sont absents. Les amibes et les kystes amibiens ont disparu des selles.

Le 16 février au matin, en apyrexie, on pratique un examen hématologique qui montre la présence de *Plasmodium vivax* (schizontes, corps

amiboïdes). La formule hémoleucocytaire est la suivante : globules rouges : 4.540.000 ; globules blancs : 12.000. Polynucléaires neutrophiles : 87,5 o/o ; polyéosinophiles : 0,5 o/o ; lympho et moyens mono : 7 o/o ; grands mononucléaires : 5 o/o. Taux d'hémoglobine : 85 o/o.

Dans l'après-midi du 16 février, se produit un petit accès fébrile (37°5) accompagné d'une éruption urticarienne très développée siégeant sur toute l'étendue de la région dorsale et dans les régions fessières. Cette éruption constituée par des papules ortiées de la dimension d'œufs de pigeon est presque confluente dans les régions fessières. Elle s'atténue dans la soirée. Le 17 février, le sujet est apyrétique et l'éruption a totalement disparu. Le traitement quinique est entrepris le 16 février et jusqu'à la sortie de l'hôpital, le 2 mars, on n'observe ni accès, ni éruption. La formule sanguine, établie le 20 février, évolue vers la mononucléose. Polyneutro : 46 ; polyéosino : 1 ; lympho et moyens mono : 49 ; grands mono : 4, et les examens hématologiques du 27 ne montrent pas d'hématozoaires.

En résumé, il s'agit d'un malade qui, ayant eu en A. E. F. des accès palustres sans urticaire, est entré à deux reprises à l'hôpital pour paludisme confirmé par la présence d'hématozoaires (*Plasmodium vivax*).

A son premier séjour, chez ce sujet qui n'a absorbé aucun médicament et en particulier pas de quinine, nous constatons la présence dans les régions scapulaires d'une éruption d'aspect morbilliforme, que nous n'avons pas osé rattacher nettement au paludisme bien que BILLET (2) ait signalé, en avril 1902, un érythème scarlatiniforme d'origine paludéenne. Mais à son deuxième séjour à l'hôpital et les deux jours qui ont précédé son entrée, le malade a présenté des accès palustres accompagnés d'une éruption urticarienne très nette. Non seulement, il n'a pas absorbé de quinine les 13, 14, 15, 16 février, jours où l'urticaire s'est manifestée, mais de plus, sous l'influence de la médication quinique entreprise les 16 février et jours suivants, les accès fébriles et l'urticaire ne se reproduisent plus.

Il ne s'agit pas d'un urticaire d'origine alimentaire. Le malade n'en a jamais présenté et, les jours qui ont précédé l'éruption, il n'a absorbé aucun aliment susceptible de déterminer un urticaire. Ce point particulier offre un certain intérêt, car LAVERAN (3) dit que « les palustres chez lesquels on voit survenir de l'urticaire au moment des accès sont souvent des malades qui, antérieurement au paludisme, avaient eu des éruptions semblables ». Rien de tel chez notre malade.

Cet urticaire apparaissant et disparaissant avec l'accès palustre qui n'est ni médicamenteux, ni alimentaire, ne peut être que d'origine paludéenne.

Mais la question se pose de savoir pourquoi notre malade qui avait eu antérieurement des accès non accompagnés d'érythèmes ou d'urticaire a présenté ces manifestations cutanées les 14 et 15 décem-

bre et les 13, 14, 15 et 16 février 1932. A cette époque et surtout les 12, 13, 14 et 15 février, la température ambiante était basse, oscillant de — 4° à 0°, il avait neigé les jours précédents et le froid était particulièrement vif pour Brest. Est-ce là la raison déterminante de ces accès plus violents, des crises hémoclasiques plus intenses présentées par notre sujet? L'accès palustre n'est en effet, ainsi que l'ont bien montré Abrami et Sénevet (4) en 1919, qu'une crise hémoclasique se produisant au moment où les mérozoïtes pénètrent dans la circulation générale.

Le froid ne peut-il déterminer par lui-même une contraction splénique au même titre qu'une injection d'adrénaline et, lorsque le froid est intense, cette contraction splénique ne peut-elle être plus énergique et déterminer un accès plus violent?

Les perturbations atmosphériques produisent en effet, d'après Joltrain, des crises d'urticaire chez certains sujets, les jours d'orage, par exemple, et de même qu'il existe des personnes atteintes d'urticaire par action du soleil, l'urticaire *a frigore* est connu. Le froid a donc pu intervenir chez notre malade comme cause adjuvante importante.

D'autre part Lorando (5) et ses collaborateurs ont signalé que les éruptions cutanées s'observent « plus ou moins fréquemment dans certaines régions de Grèce et très rarement ou exceptionnellement dans d'autres, ce qui est attribué dit-il à la race des hématozoaires ».

Dans son observation (Purpura et rhumatisme) et dans celles de Dumitresco-Mante (6) de Plazy et Germain (7), de Fatome (8), dans la nôtre, il est à noter que l'hématozoaire en cause a toujours été le *Plasmodiumm vivax*.

Bibliographie

(1) E. Joltrain. — *Les urticaires*. Collection des actualités de Médecine pratique, 1930.
(2) Billet. — Erythème scarlatiniforme d'origine paludéenne. *Bulletin Soc. Méd. Hôp. de Paris*, séance du 11 avril 1902, p. 327.
(3) Laveran. — *Traité du paludisme*.
(4) Abrami et Sénevet. — *Soc. Méd. hôp.*, 6 juin 1919 ;
G. Sénevet. — Mécanisme de l'accès paludéen par choc hémoclasique *C. R. Ass. Fr. Avanc. des Sc.*, Alger, 1930.
(5) N. Lorando, N. Chaniotis et P. Choreftis. — Purpura et paludisme. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, séance du 6 avril 1938, p. 295.
(6) Dumitresco-Mante. — Sur un cas d'urticaire palustre ; crise hémoclasique précédant l'accès fébrile urticarien. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, séance du 6 février 1925, p. 200.
(7) Plazy et Germain. — Un cas d'urticaire palustre. *Bull. de la Soc. de Pathologie exotique*, séance du 12 octobre 1932, p. 882.
(8) Fatome. — Paludisme et urticaire. *Archives de Médecine et de Pharmacie Navales*, t. CXXIII, 1933, p. 301.

DISTINCTION ENTRE LA CHIMIO-RÉSISTANCE NATURELLE PRÉSENTÉE PAR *TRYPANOSOMA CONGOLENSE* ET LA CHIMIO-RÉSISTANCE ACQUISE PAR *TRYPANOSOMA ANNAMENSE*

Par L. LAUNOY

Dans un mémoire antérieur, nous avions conclu que *Trypanosoma congolense* et *Trypanosoma annamense* chimio-résistant étaient également sensibles à l'aminophénylstibinate de méthylglucamine. Autrement dit, vis-à-vis de cet antimoine pentavalent, la sensibilité du parasite naturellement chimio-résistant et celle du parasite rendu artificiellement chimio-résistant étaient analogues. Nous ajoutions qu'il ne fallait pas généraliser ce résultat, car ces deux mêmes trypanosomes réagissaient de façons différentes vis-à-vis de certains traitements trypanocides (1). Ceci étant rappelé, nous définissons à nouveau la question qui nous préoccupe : est-ce qu'il y a identité entre la résistance naturelle aux médicaments, présentée par certains trypanosomes, et la résistance artificielle susceptible d'être acquise, à la suite d'applications thérapeutiques, par des parasites normalement sensibles aux médicaments?

Nous apportons ici les résultats de longues expériences, poursuivies dans les dernières années. Ils nous permettent, croyons-nous, de répondre à la question posée. Nous renvoyons pour le détail au tableau I.

Etude du tableau I

Dans le tableau I, nous comparons l'action exercée par des traitements à la gonacrine, au moranyl, à la tryparsamide, ainsi qu'à des composés stibiés (trivalent et pentavalents), sur des infections expérimentales (souris) à *T. annamense* normal, *T. annamense* chimio-résistant (résistance acquise) et *T. congolense* (résistance naturelle).

L'étude de ce tableau nous montre :

1° *Pour le dérivé de l'acridine* (gonacrine). *T. annamense* résistant et *T. congolense* se comportent de façon semblable, en ce qui concerne la dose stérilisante. Celle-ci, dans les deux cas, est supé-

(1) L. Launoy et Mlle M. Prieur. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, t. XXX, 1937, n° 10, p. 869.

Tableau I

Activité de la Gonacrine, du Moranyl, de la Tryparsamide et de l'Anthiomaline, sur Tr. annamense *normal,* Tr. annamense *résistant et* Tr. congolense.

Produits	Virus	Dose de blanchiment	Durée du blanchiment	Dose stérilisante 50 à 80 o/o 30 jours	Dose mortelle 50 o/o 30 jours
Gonacrine en *dixièmes de mmg.*	*Tr. a.* normal . *Tr. a.* résistant. *Tr. congolense* .	2-5 2-5 6	9-17 j. 1- 4 j. 0	5 > 6 > 6	6 — —
Moranyl en *centièmes de mmg.*	*Tr. a.* normal . *Tr. a.* résistant. *Tr. congolense* .	2-7 4-15 200-600	4-22 j. 3-21 j. 2-10 j.	5 > 10 < 20 > 600	1 200 — —
Tryparsamide *en mmg.*	*Tr. a.* normal . *Tr. a.* résistant *Tr. congolense* .	4 -30 40-80 80	4-26 j. 2- 5 j. 0	20 à 30 > 80 > 80	80 — —
Anthiomaline en *dixièmes mmg. Sb.*	*Tr. a.* normal . *Tr. a.* résistant. *Tr. congolense* .	1-4 1-4 1,5-4	3-19 j. 3-28 j. 2- 6 j.	4 (76 o/o) 3 (50 o/o) > 4	5 — —
P. amino-phénylstibinate de méthyl glucamine 23, en *mmg. Sb.* (Sb = 30,3 o/o)	*Tr. a.* normal . *Tr. a.* résistant. *Tr. congolense* .	— 5 5	— 6 j. 3-8 j.	5 10 10	25 — —
Carbamido-Diphényl Distibinate de méthyl glucamine en *mmg. Sb.* (Sb = 22 o/o)	*Tr. a.* normal *Tr. a.* résistant *Tr. congolense* .	3-7 5-8 6-8	1- 7 j. 1- 5 j. 7-12 j.	7 7 8	7-8 — —
P. amino-phénylstibinate de méthyl glucamine 33, en *mmg. Sb.* (Sb = 28,05 o/o)	*Tr. a.* normal . *Tr. a.* résistant. *Tr. congolense* .	2,5-5 5 5-7,5	6-21 j. 10 j. 7-9 j.	5 7,5 7,5	20 — —

rieure à 0 g. 0006, injectée par voie veineuse, à une souris de 20 g. Ainsi, ni *T. annamense* résistant, ni *T. congolense* ne sont détruits par cette dose ; donc, comportement identique. Toutefois, tandis que les souris infectées par *T. congolense* ne sont même pas blanchies par la dose de 0 g. 0006, celles infectées par *T. annamense* résistant, peuvent être déjà blanchies pendant 1 à 4 jours, avec des doses comprises entre 0 g. 0002 et 0 g. 0005.

2° *Pour l'urée naphtalénique* (205-309 moranyl). Ici, les résultats sont nettement différents selon le virus. En effet, tandis que pour *T. congolense* la dose *stérilisante* (cette stérilisation ne dépassant pas 10-15 o/o des souris infectées) est supérieure à 0 g. 006 (6 mg.) et la dose *blanchissante* comprise entre 0 g. 002 et 0 g. 006, les infections à *T. annamense* résistant sont *stérilisées* par une dose unique comprise entre 0 g. 0001 (30 à 50 o/o de stérilisation) et 0 g. 0002 (100 o/o de stérilisation). Ces mêmes infections sont *blanchies* pendant plusieurs jours, par des doses comprises entre 0 g. 00004 et 0 g. 00015.

3° *Pour l'arsenic pentavalent* (tryparsamide). Avec ce produit, *T. annamense* chimio-résistant et *T. congolense* se comportent de façon identique. Même à la dose de 0 g. 08, seuil de la dose toxique pour la souris, ce médicament ne stérilise ni l'une ni l'autre des infections déterminées par les parasites en question.

Toutefois, alors que les infections à *T. congolense* ne sont même pas blanchies par la dose de 0 g. 08, injectée par voie veineuse à une souris de 20 g., on peut parfois, avec une dose comprise entre 0 g. 04 et 0 g. 08, obtenir le blanchiment, *pour quelques jours*, des infections à *T. annamense* résistant.

4° *Pour un composé stibié trivalent* (anthiomaline ou antimoine III-thiomalate de lithium). Avec ce composé stibié, nous observons que la *dose stérilisante 50 o/o* : 0 g. 0004 pour les infections à *T. annamense* résistant, se montre tout à fait inefficace pour les infections à *T. congolense*. D'autre part, la même dose, sûrement et le plus souvent longuement blanchissante pour *T. annamense* résistant, ne fait disparaître *T. congolense* de la circulation des animaux infectés puis traités que pendant 2 à 6 jours.

Ainsi, ces expériences montrent que, par leur réaction à la gonacrine, au moranyl, à la tryparsamide et à l'anthiomaline, *T. congolense* et *T. annamense* résistant se différencient *in vivo* par une sensibilité différente à ces thérapeutiques.

Par contre, l'étude comparée des résultats obtenus par le traitement des infections à *T. annamense* résistant et à *T. congolense*, au moyen des *composés antimoniés pentavalents*, apporte des résultats contraires aux précédents. En effet (tableau I) les deux infec-

tions sont *blanchies et stérilisées par des doses identiques* de para-aminophénylstibinate de méthylglucamine 23 et 33 (respectivement à 30,3 o/o et 28,05 o/o d'Sb). Si le carbamidodiphényldistibinate de méthylglucamine ne montre aucune action stérilisante sur nos deux virus, les doses comprises entre o g. 005 et o g. 008 d'antimoine blanchissent l'une et l'autre infection. Ajoutons cependant que *T. congolense* paraît peut-être plus sensible à Sb pentavalent que *T. annamense* résistant.

Conclusions

Les expériences résumées dans le tableau I nous permettent de conclure :

1° Les infections expérimentales à *T. congolense* et à *T. annamense* chimio-résistant répondent de la même façon au traitement par l'antimoine pentavalent, injecté sous forme d'aminophénylstibinate de méthylglucamine.

2° Cette identité de réponse n'est pas exceptionnelle, tout au moins quand on se place sur le plan de la stérilisation (gonacrine, tryparsamide). Toutefois, même dans ce cas, *T. annamense* résistant reste plus sensible à l'anthiomaline (Sb trivalent) que *T. congolense* et le premier virus conserve également une sensibilité beaucoup plus grande que le second, vis-à-vis du moranyl. La qualité de la réponse est encore plus variable quand on se place sur le plan du blanchiment, et cela pour tous les produits essayés, sauf les composés stibiés pentavalents.

3° On ne saurait donc dire que les deux parasites essayés par nous répondent identiquement aux traitements thérapeutiques. Ainsi, il y a lieu de séparer, dans l'étude de la chimio-résistance, la chimio-résistance *naturelle* (type *T. congolense*) de la chimio-résistance *acquise* (pour nous type *T. annamense* chimio-résistant).

L'application de la méthode synergique sur *T. congolense* et sur *T. annamense* chimio-résistant renforce, comme nous le montrerons plus tard, la distinction entre la chimio-résistance *naturelle*, d'un trypanosome type *congolense*, et la chimio-résistance *acquise* par un trypanosome (type *annamense* chimio-résistant).

INTENSITÉ DU SYNDROME ANÉMIE DANS LE SURRA EXPÉRIMENTAL DU CHEVAL. COMPARAISON AVEC L'ANÉMIE INFECTIEUSE

Par L. PIGOURY, R. BORDE, M. BERNARD

La prédominance du syndrome anémie dans le surra et l'anémie infectieuse a autorisé les cliniciens à ranger, côte à côte, ces deux affections dans le groupe des anémies pernicieuses des équidés. La nécessité d'établir le diagnostic de la maladie de VALLÉE en dehors d'un test spécifique a conduit les chercheurs à compléter les données de la clinique par des méthodes de laboratoire, actuellement bien codifiées et dont l'emploi s'est généralisé. Les différentes épreuves préconisées ont pour but d'apprécier qualitativement et quantitativement le degré d'anémie. Il nous a paru intéressant d'évaluer l'intensité de l'anémie dans le surra par les mêmes procédés, afin de comparer les deux processus d'après des éléments précis et homologues. Après avoir fait ressortir les analogies étroites existant entre l'action pathogène du virus filtrant et du trypanosome sur l'organisme du cheval, nous envisagerons la différenciation du surra et de l'anémie infectieuse.

Nos investigations ont porté sur deux chevaux inoculés avec une souche de *Trypanosoma evansi* isolée d'une épidémie de surra équin, en Syrie. Le virus a été conservé deux ans au laboratoire par passages sur chien, lapin, cobaye et rat. La maladie expérimentale a duré trois mois dans un cas (cheval n° 1) et quatre mois dans l'autre (cheval n° 2). La plupart de nos observations ont été effectuées durant le dernier tiers de l'évolution de la maladie. Elles comportent des examens de sang, de sérum et d'urine Les différentes épreuves, répétées à peu près chaque semaine, ont été exécutées suivant les techniques classiques. Après la mort des sujets d'expériences, nous avons recherché les dépôts ferriques dans le foie par la réaction macroscopique au ferrocyanure de potassium.

Les résultats sont exposés dans le tableau ci-contre, qui comprend, en outre, les renseignements fournis, dans des conditions identiques, par des chevaux apparemment sains.

Les chiffres fournis par les sédimentations sanguines atteignent les mêmes valeurs que dans l'anémie infectieuse ; on sait, en effet, qu'un indice de vitesse de chute supérieur à 0,80 est considéré comme une présomption de cette maladie, même en milieu indemne. D'autre part, pour l'un de nos chevaux, l'indice volumétrique s'est abaissé au-dessous de 10 ; il ne dépasse guère cette limite dans l'anémie infectieuse.

Sédimentations sanguines (ordre chronologique)	Cheval n° 1				Cheval n° 2					Témoins
Indice volumétrique . . .	16,5	17,2	18	13	16,9	17	13,4	14,7	9,3	36 à 39
Indice de vitesse de chute . .	0,93	0,91	0,95	0,90	0,88	0,95	0,95	0,96	0,95	0,55 à 0,66
Vitesse de coagulation du sang (procédé des lames) .	30 à 45 minutes									15 à 20 minutes
Aspect du sérum	jaune ambré foncé									jaune citrin
Réaction de Fulton	positive avec la solution à 1/100.000, après 1 mois									négative au-dessus 1/20.000
Urine	hématurie éphémère donnant la réaction de l'albumine				pas d'albumine					
Dépôts ferriques dans le foie .	réaction très positive									

La coagulation du sang et l'aspect du sérum offrent les mêmes caractères dans les deux maladies. La réaction au sublimé donne également les mêmes résultats; ce fait n'est pas surprenant, car l'épreuve a été primitivement appliquée par Bennett et Kenny au diagnostic de la trypanosomose du chameau.

Une mention spéciale doit être accordée à la présence d'hémosidérine dans le foie des chevaux morts de surra. En pathologie métropolitaine, ce phénomène n'a été observé que dans l'anémie infectieuse, aussi sa constatation en France équivaut-elle à une quasi-certitude de la maladie. En pays exotique, cette surcharge ferrique existe également dans les piroplasmoses (1), dans la dourine (2) et, comme nous venons de le voir, dans le surra : elle perd donc toute valeur diagnostique. Les dépôts de fer ne se rencontrent,

(1) Balozet. Etude expérimentale sur l'anémie infectieuse des équidés. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, t. XXIV, 1935, p. 268.

(2) Noller et Dobberstein ont constaté la présence d'hémosidérine dans le foie de chevaux atteints de nuttaliose et de dourine. *Tierärtzliche Wochen.*, 1925, t. XLI (analyse *in Bull. Inst. Pasteur*, t. XXIII, 1926, p. 803).

du reste, pas seulement chez le cheval, nous en avons presque toujours décelé dans le foie de chiens, de lapins et de rats ayant succombé au surra expérimental, après l'évolution normale, même brève, du processus (7 jours chez le rat).

L'absence d'albuminurie vraie dans le surra serait, d'après nos observations, la seule divergence notable entre les manifestations des deux anémies.

A l'identité à peu près complète des caractères physico-chimiques des principales réactions anémiques de la trypanosomose et de la maladie de VALLÉE, s'ajoutent encore des analogies de symptômes, d'évolution et de lésions.

Les deux processus se caractérisent par des poussées fébriles accompagnées d'ictère plus ou moins accusé, de pétéchies sur la conjonctive, d'œdèmes en régions déclives et de tachycardie. Ces accès, très irréguliers dans l'anémie infectieuse, paraissent plus durables (2 à 7 jours), plus réguliers et plus fréquents (intervalles de 2 à 6 jours) dans le surra.

Pendant les rémittences, au début de l'évolution des deux processus, les malades paraissent en bonne santé ; peu à peu, ils s'affaiblissent, s'émacient et finissent par succomber cachectiques. Il est à noter que, dans les deux affections, l'appétit est conservé jusqu'à la mort.

Le substratum lésionnel est commun : sang pâle, hypertrophie des ganglions, du foie, de la rate et du cœur, ecchymoses au niveau de l'épicarde et de l'endocarde, taches hémorragiques sur la muqueuse duodénale, présence dans une partie de l'iléon de matières alimentaires brun chocolat, accusant une véritable entérorragie (1). Il est curieux de voir jusqu'à quels détails anatomo-pathologiques s'étendent les analogies entre les deux maladies.

En somme, à part quelques divergences secondaires (albuminurie, caractères de la courbe thermique), il existe une telle similitude entre le surra et l'anémie à virus filtrable qu'il est impossible de les différencier cliniquement et par des tests physico-chimiques. En pays exotique, le praticien ne peut soupçonner l'une de ces deux affections sans penser à l'autre. Dans les zones d'endémicité de *T. evansi*, le problème de l'identification de l'anémie infectieuse réclame une solution particulière. L'évaluation du degré d'anémie, ainsi que les renseignements cliniques et nécropsiques, perdent une grande partie de la valeur diagnostique qu'on leur accorde en Europe occidentale. En pathologie exotique, la constatation de

(1) Lésions décrites dans l'anémie infectieuse par RAMON et LEMÉTAYER. Anémie infectieuse, lésions de l'appareil digestif. *Bulletin de l'Académie vétérinaire,* 1931, t. IV, p. 278.

signes d'anémie grave doit provoquer immédiatement et systématiquement la recherche de *T. evansi*.

On peut prendre la température des suspects, à heure fixe, tous les jours ou seulement tous les deux jours. Au moment des poussées fébriles, si l'on dispose sur place d'un microscope, on fait des examens de sang entre lame et lamelle, sinon on effectue, plusieurs jours de suite, des frottis qui sont adressés au laboratoire. Il est indiqué d'exécuter en même temps des étalements en goutte épaisse, afin de concentrer les parasites sur une petite surface (on colore comme une lame ordinaire, mais sans fixer pour lyser les hématies). L'existence du surra pourra ainsi être établie dès les premiers accès.

Il n'est pas inutile d'adresser du sérum au laboratoire, en vue d'une réaction de fixation du complément en présence d'un antigène trypanosome. Lorsqu'on ne peut déceler *T. evansi*, une déviation positive oriente les recherches vers la dourine, autre anémie pernicieuse du cheval.

L'identification de *T. evansi* n'autorise pas à éliminer d'emblée l'existence de l'ultravirus. Ainsi que l'ont fait remarquer depuis longtemps VELU et ses collaborateurs (1), les deux agents peuvent coexister dans le même organisme. On vérifiera si le trypanosome est seul en cause en traitant les malades par une injection intraveineuse des associations naganol + trypoxyl ou naganol + anthiomaline. Cette thérapeutique nous a donné en Syrie 100 o/o de succès, chez le cheval (2) et chez le chameau (3). Les parasites disparaissent en quelques heures, les accès thermiques s'arrêtent et l'amélioration clinique est immédiate. La guérison survient en quelques semaines.

Sur les cadavres, hormis le cas, assez rare, où l'on trouverait encore des trypanosomes dans le sang quelques heures après la mort, il est impossible de conclure, puisque les lésions du surra et de l'anémie infectieuse sont identiques. La présence d'hémosidérine dans le foie, test pathognomonique dans la métropole, est équivoque en pays exotique, ainsi que nous l'avons indiqué précédemment.

*
* *

Les analogies étroites des manifestations anémiques du surra et de l'anémie infectieuse du cheval imposent la différenciation systématique de ces deux affections.

(1) VELU et BAROTTE. Anémie infectieuse des équidés. Etude générale. Etude spéciale de l'infection au Maroc. *Rev. V. M.*, 1923, t. VII, p. 349.

(2) CHEVRET, SOULIÉ et BORDE. La trypanosomose du cheval en Syrie (*suite*). *Rev. V. M.*, 1937, t. XXI, p. 141.

(3) PIGOURY. Rapport sur le fonctionnement du laboratoire vétérinaire des Troupes du Levant. *Rev. V. M.*, 1938, t. XXII, p. 91.

T. evansi est aisément décelable dans le sang, au moment des accès fébriles, soit par examen entre lame et lamelle, soit sur étalements minces ou en goutte épaisse.

La chimiothérapie spécifique du surra peut faire soupçonner la coexistence éventuelle du virus filtrant.

Si le surra n'est pas en cause, une déviation du complément positive, en présence d'une souche de *T. evansi*, permet d'incriminer la dourine.

L'examen des cadavres ne fournit aucun critérium.

Ainsi, en pathologie exotique, le diagnostic de l'anémie infectieuse est possible seulement *ante mortem*. Et les investigations différentielles qu'il nécessite le rendent encore plus complexe que dans la métropole.

Laboratoire vétérinaire des Troupes du Levant.

AFFINITÉ ALIMENTAIRE DE L'AMIBE DYSENTÉRIQUE POUR LA BILIRUBINE

Par R. DESCHIENS

Nous avons établi, M. Ch. Dopter et moi : 1° que le sérum humain ictérique exerce sur les cultures d'amibes dysentériques, le sérum humain normal étant pris comme terme de comparaison, une action stimulante, le chiffre de la population d'amibes relevé dans les milieux au sérum ictérique se montrant cinq fois plus grand que celui noté dans les milieux au sérum normal ; 2° que, parmi les éléments existant dans le sérum ictérique du fait de l'ictère (sels de l'acide cholique, cholestérol, pigments biliaires), la bilirubine dissoute ou figurée était l'agent, direct ou indirect, de l'action stimulante relevée.

Dans la communication que je présente aujourd'hui, je désire simplement montrer l'affinité alimentaire très marquée des amibes dysentériques pour la bilirubine cristallisée ou à l'état figuré, et la phagocytose très active de cette substance par le rhizopode.

Je rappelle que l'absorption de pigments biliaires, en solution, par un Protiste, a été déjà signalée par G. Lavier en 1937. Cet auteur a relaté une observation de diffusion de la biliverdine à travers la paroi externe d'une Infusoire astome *Opalina ranarum* (Ehrengerg) de l'intestin de la grenouille ; cette constatation a été faite à l'autopsie d'un exemplaire de *Rana agilis* (Thomas) dont le tractus intestinal était distendu par de la bile hypersécrétée ; les opalines, à l'état végétatif ou kystique, contenues dans le rectum de

la grenouille présentaient une coloration verte intense, diffuse à tout l'endosarc et nette, bien que moins prononcée, au niveau de la cuticule externe et de l'ectosarc.

Matériel expérimental.

Amibes dysentériques. — Trois souches d'amibes dysentériques ont été utilisées : la souche Maroc III provenant d'un cas de dysenterie amibienne d'origine marocaine, cultivée au laboratoire depuis le 15 avril 1936, la souche D. K. B. (Dobell) ayant pour origine un cas de dysenterie amibienne, en culture depuis le 3 novembre 1924 et présentant un taux infectieux élevé pour le chat (80 o/o) ; la souche D. G. A., prélevée chez un malade atteint de colite chronique, cultivée au laboratoire depuis le 14 février 1935 et montrant un taux infectieux moyen pour le chat (30 o/o).

Bilirubine. — La bilirubine dont je me suis servi a été obtenue à partir de calculs de la vésicule biliaire du bœuf ; les calculs, pulvérisés, épuisés à l'éther, à l'eau chaude et à l'acide chlorhydrique donnent un résidu rouge ocre ; ce résidu dissous dans le chloroforme, puis évaporé à sec, repris par l'éther, redissous dans le chloroforme d'où il est enfin précipité par addition d'alcool, donne des cristaux en tables de 7 à 30 μ de long sur 3 à 20 μ de large, ou des amas de cristaux dont un grand nombre, par leurs dimensions, se prêtent à l'ingestion par les amibes. Ces cristaux sont stérilisés par immersion dans l'éther avant d'être introduits dans les milieux de culture.

Milieux de culture. — Le comportement de l'amibe dysentérique envers les cristaux de bilirubine a été observé dans des milieux de culture du type Dobell (Partie solide : sérum de cheval coagulé ; partie liquide : Sérum de cheval 1 partie, liquide de Ringer 6 parties ; pH 7 à 8 ; pour 1 tube).

Dispositions expérimentales.

Une série A de tubes de culture de milieu Dobell sont additionnés de 0 g. 02 d'amidon de riz stérilisé et de 0 g. 02 de cristaux de bilirubine stérilisés, pour 1 tube.

Une série B est additionnée de 0 g. 02 de cristaux de bilirubine, à l'exclusion d'amidon de riz, pour 1 tube.

Une série de tubes T sont additionnés de 0 g. 02 d'amidon de riz à l'exclusion de bilirubine pour 1 tube. Cette série constitue un groupe témoin.

Une quantité suffisante (15.000 amibes environ) d'amibes dysen-

tériques provenant d'une culture normale âgée de 3 jours, est introduite dans les tubes préparés (2 tubes par épreuve), dans les conditions suivantes :

Série A (amidon + bilirubine 0 g. 02) : Souches Maroc III, D. K. B. et D. G. A.

Série B (bilirubine 0 g. 02) : Souches, Maroc III et D. K. B.

Série T (témoins) : Souches, Maroc III, D. K. B., D. G. A.

A partir de la 24ᵉ heure suivant le repiquage, des prélèvements sont faits dans les tubes en expérience ; on note (100 amibes dénombrées) : *a*) le pourcentagne des amibes contenant de nombreuses inclusions de bilirubine avec ou sans amidon ; *b*) le pourcentage des amibes contenant de 1 à 10 inclusions de bilirubine avec ou sans amidon de riz ; *c*) le pourcentage des amibes contenant de l'amidon de riz à l'exclusion de bilirubine ; *d*) le pourcentage des amibes ne contenant pas d'inclusions ; *e*) le pourcentage des amibes mortes.

On note également : *f*) le pH de la culture à son acmé et au moment où toutes les amibes sont mortes ; *g*) la possibilité ou l'impossibilité de repiquer la culture ; *h*) l'importance de la population d'amibes par rapport aux tubes témoins au 3ᵉ jour de la culture.

Résultats expérimentaux.

Série A (amidon de riz 0 g. 02 + bilirubine 0 g. 02).

Souche Maroc III

Le comportement de la souche d'amibes Maroc III en présence d'amidon de riz et de bilirubine est résumé dans le Tableau I.

L'examen de la culture après 24 heures montre, à la périphérie des amas de tables de bilirubine, des groupements de 50 à 100 amibes contenant de nombreux cristaux ou des amas de cristaux de bilirubine (pl. I, fig. 1 et 2) et, assez rarement, quelques grains d'amidon de riz. Dès les premières 24 heures, le nombre des amibes dans les tubes en expérience est très élevé alors que les amibes sont très rares dans les tubes témoins. Au 3ᵉ jour, le nombre des amibes dysentériques est environ 2 fois plus élevé dans les milieux à la bilirubine et à l'amidon de riz que dans les milieux témoins à l'amidon de riz.

On note, du 3ᵉ au 7ᵉ jour la diminution progressive du nombre des amibes contenant de nombreuses inclusions de bilirubine sous forme de tables cristallines relativement volumineuses et l'augmentation progressive, parallèle, du nombre des amibes contenant de

TABLEAU I. — *Comportement de la souche d'amibes Maroc III en présence de : bilirubine + amidon de riz.*

	1er jour : pourcentage	3e jour : pourcentage	5e jour : pourcentage	7e jour : pourcentage	10e jour : pourcentage	12e jour : pourcentage
Amibes contenant de nombreux cristaux de bilirubine .	50	30	5	10	0	
Amibes contenant de 1 à 10 cristaux de bilirubine . . .	30	40	75	20	30	
Amibes contenant des grains d'amidon de riz sans bilirubine	10	20	10			
Amibes ne contenant pas d'inclusions .	10					
Amibes mortes ou en dégénérescence . .		10	10	70	70	100

rares et petites inclusions cristallines ; en outre, les inclusions de bilirubine, chez les amibes qui en contiennent peu, sont presque constamment de dimensions très inférieures aux cristaux libres dans le milieu ; enfin, les amibes au 2e jour de la culture dont la majorité est bourrée littéralement de tables cristallines relativement volumineuses (pl. I, fig. 2), montrent, à partir du 3e jour, une réduction puis la disparition des inclusions de bilirubine dont les tables cristallines d'abord relativement volumineuses s'amenuisent et s'arrondissent, puis deviennent punctiformes et s'effacent. La résorption progressive de la bilirubine ingérée peut être contrôlée en lavant et en isolant dans le liquide de RINGER des amibes bourrées de pigment ; on assiste alors, en 2 à 5 jours, à l'amenuisement et à la disparition des inclusions dans les spécimens isolés.

Les cultures peuvent être repiquées. Le pH à l'acmé de la culture est de 6,4 à 6,6 comme chez les témoins. La longévité des cultures est la même que celle des témoins.

SOUCHE D. K. B.

Après 24 heures, la même observation que pour la souche précédente peut être faite ; la longévité de cette souche normalement

TABLEAU II. — *Comportement de la souche d'amibes D. K. B. en présence de : bilirubine + amidon de riz.*

	1er jour : pourcentage	3e jour : pourcentage	5e jour : pourcentage	7e jour : pourcentage	10e jour : pourcentage	12e jour. pourcentage
Amibes contenant de nombreux cristaux de bilirubine . .	60	60	40	10	5	
Amibes contenant de 1 à 10 cristaux de bilirubine . .	30	36	40	50	45	30
Amibes contenant des grains d'amidon sans bilirubine. .	10	4	20	30	30	10
Amibes ne contenant pas d'inclusions .						30
Amibes mortes. . .				10	20	30

plus longue que celle de la souche Maroc III est la même pour les tubes en expérience et pour les témoins.

Le pH à l'acmé de la culture est de 6,6 à 6,8 et de 6 à 6,2 à la mort des amibes, comme chez les témoins.

La longévité de la culture est la même que chez les témoins.

Le nombre des amibes est 3 fois plus élevé dans les tubes en expérience que dans les tubes témoins à l'amidon de riz, au 3e jour de la culture.

SOUCHE D. G. A.

Les résultats obtenus avec cette souche sont, dans l'ensemble, comparables à ceux concernant la souche Maroc III avec cette réserve que la longévité des amibes cultivées en présence de bilirubine (13 jours) s'est révélée moindre que chez les témoins (18 jours).

En résumé, pour l'ensemble des observations précédentes, on assiste d'abord, entre le 1er et le 3e jour, à une phagocytose préférentielle et presque exclusive de la bilirubine, puis, après le 3e jour, à une phagocytose de plus en plus active de l'amidon de riz sans que cette phagocytose acquière l'importance de celle notée chez les

témoins ; on note parallèlement que le nombre des amibes dans les milieux à la bilirubine, au 3e jour de la culture, est 2 à 3 fois plus élevé que dans les tubes témoins à l'amidon de riz.

Série B (bilirubine 0 g. 02).

SOUCHE MAROC III

TABLEAU III. — *Comportement de la souche d'amibes, Maroc III en présence de bilirubine.*

	Après 24 h : pourcentage	3e jour : pourcentage	4e jour : pourcentage	5e jour : pourcentage
Amibes contenant de nombreux cristaux de bilirubine	55	35		
Amibes contenant de 1 à 10 cristaux de bilirubine	35	55	10	
Amibes mortes.		10	90	100
Amibes sans inclusions .	10			

L'examen des cultures après 24 heures montre, comme dans les tubes en expérience dans la série A, des groupements de 50 à 100 amibes contenant des inclusions de bilirubine autour des amas de tables cristallines de bilirubine. Le nombre des amibes contenant de nombreux cristaux décroît entre le 1er et le 3e jour et inversement le nombre des amibes contenant de peu nombreux cristaux s'accroît. Les cultures ne peuvent être repiquées que dans les premières 48 heures, sur les milieux à la bilirubine sans amidon de riz et à tout moment sur des milieux contenant à la fois, de la bilirubine et de l'amidon.

Après 24 heures, le nombre des amibes dysentériques noté dans les tubes en expérience est très élevé, alors que les milieux témoins ne contiennent que de très rares amibes.

Le nombre des amibes contenues dans les milieux à la bilirubine au 3e jour est 3 fois plus grand que celui noté dans les milieux témoins.

La longévité de la culture est relativement courte et ne dépasse pas 5 jours, alors que la longévité des cultures témoins est de 12 jours.

L'abondance des bactéries associées est beaucoup plus grande dans les tubes en expérience que dans les tubes témoins.

Le pH des tubes en expérience est de 7-7,2 à l'acmé (3e jour) et de 6,8-7 à la mort des amibes, alors que, dans les tubes témoins, il est respectivement à ces mêmes moments de 6,4-6,6 et 6-6,2 ; ces derniers chiffres répondent à l'acidification plus marquée des milieux témoins par la fermentation, surtout butyrique de l'amidon.

Souche D. K. B.

Tableau IV. — *Comportement de la souche d'amibes, D. K. B. en présence de bilirubine.*

	Après 24 heures : pourcentage	3e jour : pourcentage	5e jour : pourcentage
Amibes contenant de nombreux cristaux de bilirubine.	62	20	
Amibes contenant de 1 à 10 cristaux de bilirubine .	31	68	
Amibes sans inclusions . .	7		
Amibes mortes		12	100

Les résultats observés sur cette souche sont dans l'ensemble les mêmes que ceux notés pour la souche Maroc III : accumulation d'amibes bourrées de bilirubine autour des amas cristallins, longévité de la culture diminuée (5 jours) par rapport aux témoins (18 jours).

En résumé, pour l'ensemble des observations concernant la série B, on note une phagocytose intense de la bilirubine pendant les 3 premiers jours de la culture, une multiplication des amibes 3 fois plus grande que dans les milieux témoins à l'amidon de riz, au 3e jour de la culture, une prolifération considérable et rapide des bactéries par rapport aux milieux témoins, l'impossibilité de repiquer les cultures sur des milieux à la bilirubine sans amidon après 48 heures mais la possibilité d'assurer les repiquages à tout moment sur des milieux à base de bilirubine et d'amidon de riz.

Interprétation et remarques.

Les faits que j'ai présentés font ressortir : d'abord, une affinité alimentaire marquée de l'amibe dysentérique à l'égard de la biliru-

bine figurée ; on assiste en effet à l'ingestion puis à la résorption progressive de la bilirubine ingérée, et, parallèlement, à une multiplication beaucoup plus considérable des amibes dans les tubes en expérience que dans les tubes témoins ; or, comme il ne se constitue pas, dans le cytoplasme des amibes de formation de ségrégation, il est légitime d'inférer que la bilirubine ingérée est digérée et joue un rôle alimentaire.

On constate, en outre, que la bilirubine figurée exerce une action stimulante, directe ou indirecte, sur la multiplication de l'amibe dysentérique, les milieux additionnés de pigment se montrant à un même moment (3e jour) 2 à 3 fois plus riches en amibes que les milieux témoins. Le fait que les cultures d'amibes éprouvées comportent toujours une flore associée représentée par 3 à 5 espèces microbiennes, selon les souches, ne permet pas d'établir si l'action stimulante de la bilirubine s'exerce directement sur les amibes, ou par l'intermédiaire de produits d'élaboration ou de transformation ayant pour origine des bactéries ; la bilirubine ne peut donc être considérée à l'égard de l'amibe dysentérique comme un facteur stimulant *sensu stricto*, mais elle apparaît comme génératrice d'au moins un facteur de cette nature.

Une troisième donnée est à souligner : le repiquage, au delà du 2e jour des cultures, ne peut être assuré que dans des milieux contenant comme substance figurée, à la fois de la bilirubine et de l'amidon de riz ; lorsque la bilurubine constitue la seule substance figurée du milieu, on note en 2 à 3 jours, une prolifération microbienne considérable et rapide, la longévité de la culture est alors diminuée et le repiquage n'est possible que dans les premières 48 heures. Cette constatation nous paraît à rapprocher : 1° du fait que le pH des cultures comportant la présence d'amidon de riz et de bilirubine est à l'acmé de 6-6, comme chez les témoins à l'amidon de riz, alors qu'il est, à ce même moment de 7-72 dans les cultures comportant de la bilirubine seule ; 2° du fait que les milieux contenant de la bilirubine et de l'amidon contiennent une quantité de bactéries beaucoup moindre que les milieux ne contenant que de la bilirubine. Tout paraît se passer comme si la fermentation acide de l'amidon de riz constituait un régulateur de l'évolution bactériologique et chimique de la culture, en limitant ou en équilibrant la prolifération de la flore bactérienne.

Une quatrième remarque doit être faite : on sait que la bilirubine, bien que pigment non porphyrique, dérive chimiquement de l'hémoglobine, dont elle possède les 4 noyaux pyrrols, par perte de fer, fixation d'eau et ouverture du cycle tétrapyrrolique ; on sait aussi que les expériences physiologiques montrent la filiation hémoglobi-

nique de la bilirubine (1). L'affinité alimentaire des amibes dysentériques pour la bilirubine et l'action stimulante exercée par ce pigment sur leurs cultures s'expliquent lorsqu'on les rapproche de l'affinité alimentaire de l'amibe dysentérique pour les hématies et de l'action stimulante des solutions d'hémoglobine, au taux de 0,5 à 2 p. 1.000, sur les cultures d'amibes dysentériques (H. Daspect et H. Jonchères, R. Deschiens). Ces faits sont d'autant plus dignes de retenir l'attention que la similitude d'action notée concerne une chromoprotéide tétrapyrrolique porphyrique contenant du fer dans sa molécule, l'hémoglobine et un pigment tétrapyrrolique non porphyrique qui n'en contient pas, la bilirubine.

Enfin, en se plaçant du point de vue de la physio-pathologie de l'amibiase hépatique, il est permis de supposer que la fréquence des métastases amibiennes du foie, par rapport aux autres déterminations extra-intestinales de l'amibiase, pourrait être due, en dehors des relations circulatoires directes créées par le système porte entre l'intestin et le foie, au tropisme des amibes pour les cellules hépatiques qui contiennent de la bilirubine.

Résumé.

La bilirubine en tables cristallines ou en solution exerce une action stimulante sur les cultures d'amibes dysentériques (3 souches d'amibes dysentériques étudiées).

Les amibes dysentériques présentent une affinité alimentaire marquée pour les cristaux de bilirubine qu'elles ingèrent en quantité importante et qu'elles semblent utiliser comme aliment (3 souches d'amibes dysentériques étudiées).

Des grains d'amidon de riz ajoutés aux cristaux de bilirubine assurent aux cultures d'amibes une régularité d'évolution comparable à celles des tubes de culture témoins du type Dobell-Brumpt.

L'affinité alimentaire des amibes dysentériques pour la bilirubine et l'action stimulante de la bilirubine sur les cultures d'amibes, se relient à l'affinité alimentaire que présentent ces parasites pour l'hémoglobine et à l'action stimulante qu'exercent les solutions d'hémoglobine sur les cultures d'amibes dysentériques.

L'affinité alimentaire que présentent les amibes pour la bilirubine permet de supposer que la fréquence des métastases amibiennes du foie pourrait être due, en partie, au tropisme des amibes à l'égard des cellules hépatiques contenant de la bilirubine.

Institut Pasteur. Service de Parasitologie.

(1) Une injection d'hémoglobine dans les veines provoque une bilirubinurie et une augmentation de la bilirubine dans la bile.

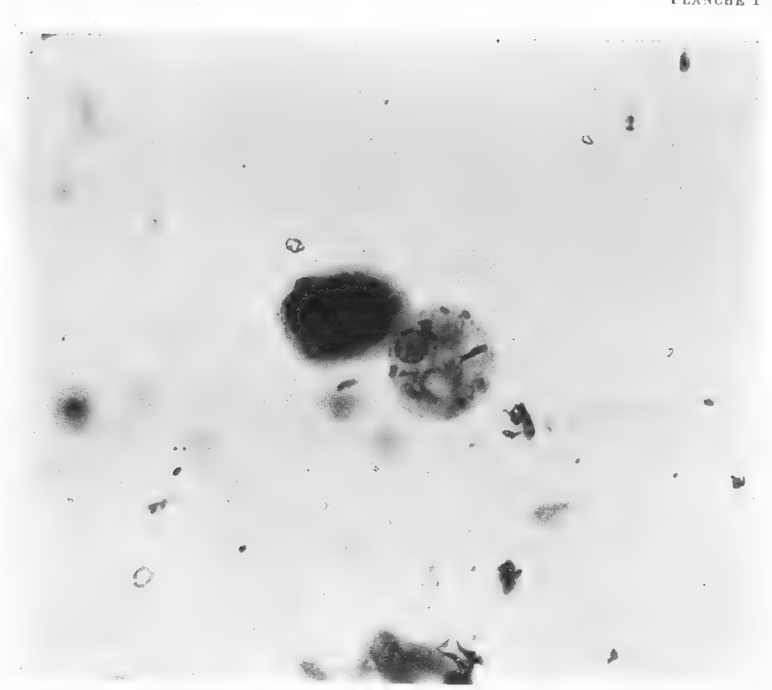


Fig. 1. — Ingestion de cristaux de bilirubine par deux amibes dysentériques : à droite, 8 à 10 cristaux ingérés ; à gauche, très nombreux cristaux ingérés. Gr. : 500 diamètres (Photomicrographie de P. JEANTET).

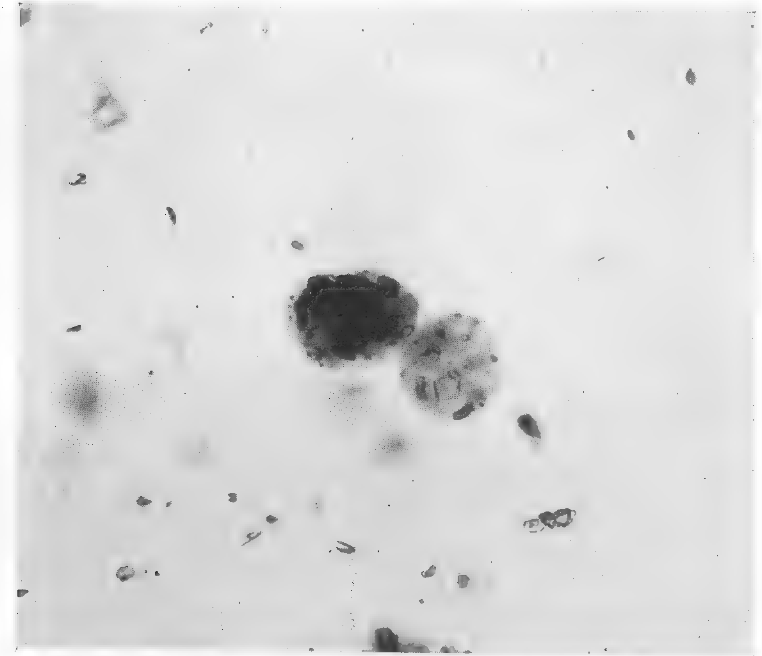


Fig. 2. — Même préparation que celle de la figure 1 photographiée dans un plan différent. Gr. : 500 diamètres (Photomicrographie de P. JEANTET).

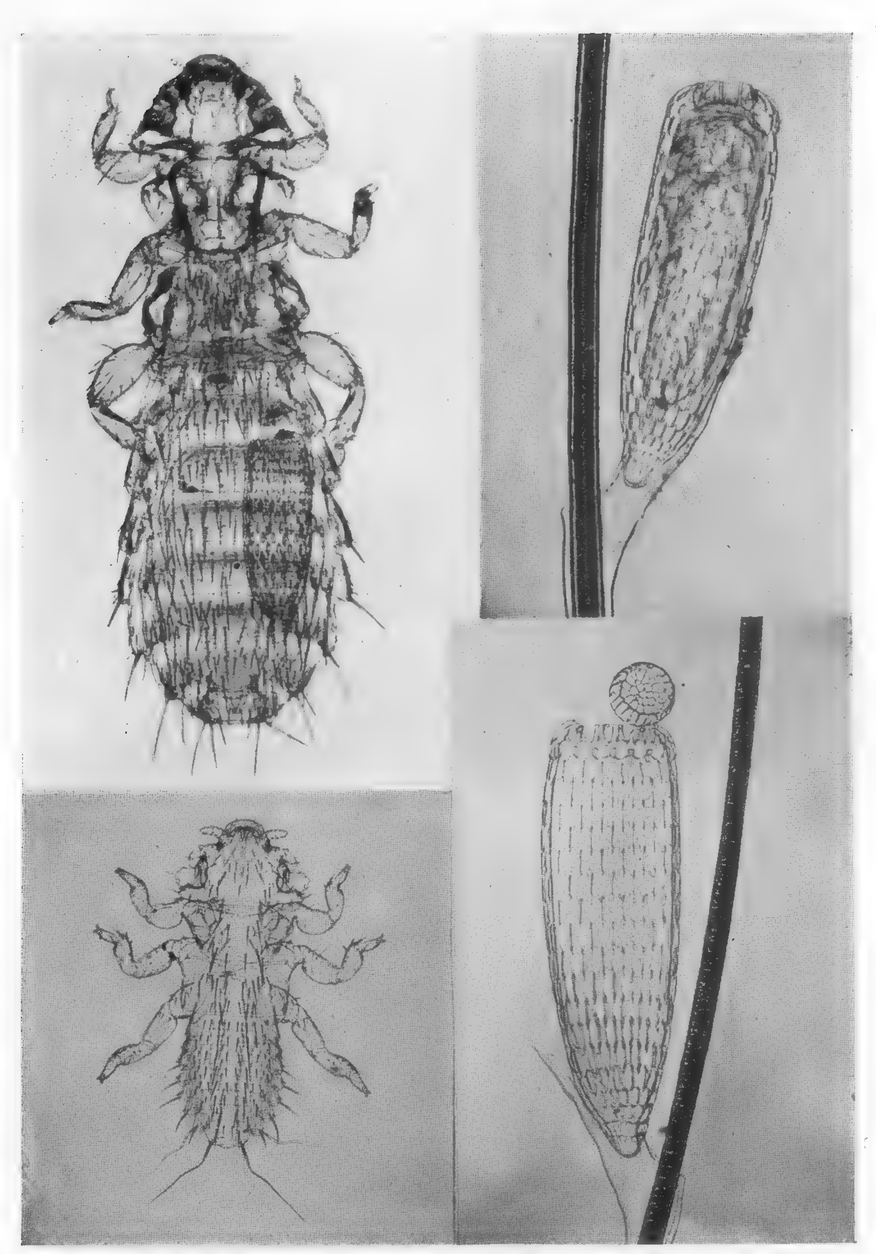


Fig. 1 (en haut et à gauche). — Femelle de *T. jenningsi* avec un œuf × 38.
Fig. 2 (en haut et à droite). — Œuf embryonnaire de *T. jenningsi* × 55.
Fig. 3 (en bas et à gauche). — Larve de *T. jenningsi* × 55.
Fig. 4 (en bas et à droite). — Coque vide de l'œuf de *T. jenningsi* × 55.

BIBLIOGRAPHIE

M. DASPECT et H. JONCHÈRES. Action favorisante de l'hémoglobine sur les cultures d'*Entamoeba dysenteriæ*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1933, XXVI, pp. 995-998.
R. DESCHIENS. Influence des hématies et de l'hémoglobine des mammifères sur les cultures d'amibes dysentériques. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1933, XXVI, pp. 999 à 1002.
Ch. DOPTER et R. DESCHIENS. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, CXXVI, p. 969.
G. LAVIER. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, CXXIV, p. 1206.

SUR LE PARASITISME DU COBAYE PAR UN MALLOPHAGE SUD-AMERICAIN, *TRIMENOPON JENNINGSI* K. ET P. PRÉSENCE DE SANG ET DE RICKETTSIES DANS LE TUBE DIGESTIF DE L'INSECTE

Par J. COLAS-BELCOUR et P. NICOLLE

Dans les premiers mois de l'année, nous avons constaté sur nos cobayes d'expérience, la pullulation de Mallophages qui se différenciaient, à première vue, des autres espèces habituelles du même hôte, *Gyropus ovalis* NITSZCH et *Gliricola porcelli* L., par la rapidité de leurs mouvements qui rappellent celle de certains Menopons d'oiseaux, leur taille relativement grande et la teinte brun-jaunâtre de leurs téguments.

Ils appartenaient à l'espèce sud-américaine *Trimenopon jenningsi* K. et P. Parasite des cobayes sauvages, ce Mallophage fut décrit d'abord, en 1910, sous le nom de *Menopon jenningsi* par V. L. KELLOGG et J. H. PAINE (1) qui le trouvèrent sur des *Cavia cobaya* de Panama, puis sur des *C. cutleri* du Pérou (2). C'était alors le troisième Menopon décrit sur des mammifères et le second sur le cobaye, la majorité des espèces du genre étant des parasites d'oiseaux ; E. PIAGET (3) avait en effet déjà décrit, en Europe, sur ce rongeur, un *Menopon extraneum* que la description et la figure données ne permirent pas aux auteurs américains d'identifier avec leur nouvelle espèce.

Sous le nom de *Trimenopon echinoderma*, *T. jenningsi* a été

(1) V. L. KELLOGG et J. H. PAINE. *Ent. News and Proc. of the Ent. Sect. of the Acad. Nat. Sc. of Philadelphia*, t. XXI, 1910, p. 459.
(2) V. L. KELLOGG et J. H. PAINE. *Ibid.*, t. XXIII, 1912, p. 442.
(3) E. PIAGET. *Les Pédiculines*. Leide, 1880, p. 506.

étudié également par B. F. CUMMINGS (1) qui l'avait trouvé sur des *C. aperea* de Villa Rica (Paraguay) ; cette synonymie fut reconnue par L. HARRISON (2) et G. H. FERRIS (3). Récemment WERNECK (4), dans son Etude des Mallophages rencontrés sur les mammifères sud-américains, signale au Brésil la présence de ce Trimenopon sur les cobayes domestiques (*C. porcellus*) ainsi que sur deux nouveaux hôtes, *Lepus brasiliensis* et *Metachirops opossum* ; il passe en revue les espèces voisines, toutes sud-américaines, *T. townsendi* KELLOGG et NAKAYAMA recueilli sur deux hôtes péruviens *Lagidium peruanum* et *Viscacia inca* ainsi que sur l'*Eryomys chinchilla* de l'Argentine, rongeur sur lequel il décrit également les deux dernières espèces du genre Trimenopon *T. mazzai* et *T. chinchillæ*.

En France, H. GALLIARD (5), dans une note sur les ectoparasites des cobayes domestiques, signale une nymphe d'un *Menopon sp.* qu'il rapproche de *M. extraneum* PIAGET. La figure donnée l'a fait identifier par WERNECK avec *T. jenningsi*. NEVEU-LEMAIRE (6) enfin fait figurer cette espèce sud-américaine dans sa liste des parasites du cobaye domestique, sans toutefois préciser sa répartition géographique.

Il est vraisemblable que *T. jenningsi* a été fréquemment importé avec des cobayes d'Amérique du Sud; ces dernières années, divers expérimentateurs parmi lesquels, à notre connaissance, Ch. NICOLLE (1926-1930) et PIROWSKY (1936), ont rapporté pour l'élevage des cobayes argentins domestiques ou sauvages (7).

Nous n'insisterons pas ici sur les caractères bien connus de l'adulte, mais seulement sur ceux de l'œuf dont nous avons obtenu l'éclosion à l'étuve, ainsi que ceux de la larve à laquelle il a donné naissance.

L'œuf embryonné a environ un millimètre de long. Il est fixé obliquement au poil par son extrémité postérieure, grâce à une substance incolore, qui forme sur le phanère une attache annulaire. Cet œuf est déposé par le Trimenopon sur le cours du poil, à une distance relativement éloignée de la peau, et non près du bulbe pileux, comme le font les autres Mallophages du cobaye, dont on n'aperçoit les pontes que lors de l'épilation.

(1) B. F. CUMMINGS. *Bull. Ent. Res.*, t. VI, 1913, p. 35. R. STOBBE l'a recueilli au Musée Zoologique de Berlin sur des *C. aperea* provenant également du Paraguay (*Deutsche Ent. Zeitsch.*, 1914, p. 176).

(2) L. HARRISON. *Parasitology*, t. IX, 1916, p. 31.

(3) G. H. FERRIS. *Parasitology*, t. XIV, 1922, p. 75.

(4) F. L. WERNECK. *Mem. do Inst. Oswaldo Cruz*, t. XXXI, 1936, p. 391.

(5) H. GALLIARD. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVI, 1934, p. 1316.

(6) M. NEVEU-LEMAIRE. *Traité d'Entomologie médicale*, Paris, 1938, p. 608.

(7) PIROWSKI a rapporté, en effet, des *Cavia vamparum* (*Communication orale*).

L'enveloppe de l'œuf blanche ou légèrement grisâtre laisse apercevoir par transparence l'embryon prêt d'éclore ; de teinte légèrement jaunâtre, il est orné de nombreuses soies. L'œuf en forme de fuseau tronqué à son extrémité antérieure a une extrémité postérieure légèrement déviée, vraisemblablement au niveau du micropyle ; il est recouvert d'un système de fines facettes allongées verticalement (cf. pl. I, fig. 2) qui lui donnent un aspect très caractéristique et qui permettent même de le reconnaître dans l'abdomen de la femelle gravide, éclaircie et montée (cf. pl. I, fig. 1). Cette ornementation doit être rapprochée de celle signalée par Lyonnet (1829) sur les œufs du « Pou de la Huppe » (*Menopon fertile?*) dont « également toute la surface est sculptée de facettes » (1) et se retrouverait chez ceux des certains Anoploures du genre *Hœmatopinus* (*H. suis* et *H. eurysternus*) dont l'épichorion, d'après G. Schölzel (2), s'orne d'un ensemble de champs polygonaux ; elle est rare chez les Mallophages dont la surface de l'œuf est généralement lisse.

Le pôle antérieur de l'œuf est garni d'un couvercle dont le fond est orné d'un réseau polygonal et les bords relevés sont taillés en pans allongés verticalement. Cet opercule s'insère sur l'œuf par un appareil assez complexe qui se réduit sur les coques vides à une couronne de griffes légèrement recourbées en dedans, entre lesquelles il serait serti comme une pierre précieuse dans le chaton d'une bague (cf. pl. I, fig. 4).

Nous avons pu obtenir l'éclosion de cet œuf, à l'étuve, en atmosphère humide. Le jeune Trimenopon présente alors une chétotaxie différente de celle de l'adulte (cf. pl. I, fig. 3) mais qui cependant la rappelle ; certaines soies, celles de l'extrémité caudale, par exemple, sont bien plus longues, toutes proportions gardées, que chez l'adulte, tandis que celles si caractéristiques qui, dirigées en arrière, garnissent les extrémités temporales sont moins développées. Ce stade faiblement chitinisé et de coloration plus claire mesure environ 0 mm. 8.

Bien que les Mallophages soient réputés se nourrir de squames et de débris de plumes ou de poils, un grand nombre de *T. jenningsi*, plus de 50 o/o chez certains cobayes, contenaient du sang. La présence de ce liquide, dont nous avions été avertis par la coloration rougeâtre de l'abdomen des ectoparasites a été vérifiée par l'examen microscopique de leur tube digestif qui montrait de nombreux éléments du sang de cobaye non altérés, donc fraîchement ingérés. La littérature signale un certain nombre d'exemples

(1) Cité par S. Kéler. *Zeitsch. f. Paras.*, t. X, 1938, p. 1.
(2) G. Schölzel. *Ibid.*, t. IX, 1937, p. 730.

de cette hémophagie des Mallophages. D'après S. Kéler (1), Frisch, dès 1730, en aurait déjà constaté un exemple chez de jeunes *Goniodes falcicornis*. Les insectes de cet ordre auraient même été primitivement classés comme des suceurs de sang.

Après avoir admis qu'ils se nourrissaient de squames ou de débris de phanères, Nitzsch qui avait trouvé du sang pur dans le tube digestif de *Menopon gonopheum* ou du sang mélangé de débris de plumes chez une autre espèce, *Colpocephalum subæquale*, était arrivé à les considérer comme des hémophages fortuits des oiseaux blessés ou récemment tués. Divers auteurs, dont Grosse (2), s'en tinrent à cette opinion. La question fut reprise par H. Strindberg (3) qui trouva que certains parasites des Corneilles, des *Nirmus uncinosus* et des *Menopon mesoleucum*, à l'exclusion des autres espèces du même hôte, contenaient du sang pur ou mélangé de plumes et rejeta l'hypothèse d'une hémophagie fortuite involontaire. Il admit que la disposition des muscles du stomodeum rendent la succion possible et que certaines espèces de Mallophages pourraient même léser l'épiderme délicat de leur hôte à l'aide de leurs mandibules très développées et chitinisées pour prendre ensuite le sang par léchage ou par succion. A. Kotlan (4) ayant trouvé du sang fraîchement ingéré chez des *Menopon biseriatum* et *M. trigonocephalum* recueillis sur des poules corrobora l'opinion de Strindberg et envisagea même que tous les Mallophages n'étaient pas les commensaux inoffensifs que l'on croyait, mais que certaines espèces pourraient jouer un rôle dans la transmission des maladies.

Dans le cas de *T. jenningsi*, vu le nombre des spécimens ayant ingéré du sang, il est impossible d'envisager une hémophagie fortuite et involontaire. Il est certain que ce Mallophage ingère fréquemment du sang alors que les espèces voisines qui parasitent le même animal (*Gyropus ovalis*, *Gliricola porcelli*) n'en prennent pas : c'est donc un caractère propre à cette espèce. Il est possible même sans envisager une hémophagie directe que le sang soit recueilli au voisinage d'ulcérations. Celles-ci, fréquentes chez les cobayes très parasités, ne seraient-elles pas dues d'ailleurs à des lésions de grattage de l'animal ? En effet, suivant Neuman (5), « le contact de ces insectes est perçu désagréablement par le cobaye et s'accompagne de morsures vives ».

(1) S. Kéler a consacré un alinéa à cette question de l'hémophagie dans son historique des Recherches sur les Mallophages. *Loc. cit.*

(2) Cité par S. Kéler. *Loc. cit.*

(3) H. Strindberg. *Zool. Anz.*, t. XLVIII, 1916-1917, p. 228.

(4) A. Kotlan. *Ibid.*, t. LVI, 1923, p. 231.

(5) L. G. Neuman. *Traité des Maladies parasitaires non microbiennes des animaux domestiques*, Paris, 1892, p. 64.

L'examen des frottis du tube digestif de ces *Tr. jenningsi* nous montra, en outre, la présence de nombreux éléments bacillaires et coccobacillaires que leur morphologie, leurs réactions tinctoriales (Gram-négativité, coloration au Giemsa et au Castaneda) et leur non culture sur les milieux usuels nous permet de rapporter aux Rickettsia. Nous n'avons vu ces éléments que sur des frottis, mais nous avons cependant constaté que certaines cellules de l'insecte à contours sinueux sont bourrées de ces petits coccobacilles dont la masse dessine chacun des prolongements; leur noyau est volumineux et bien visible. Si on déplace l'objectif, on aperçoit, sur plusieurs plans, ces éléments dans la cellule; cette position intracellulaire ne pourra être affirmée que sur les coupes.

La présence des Rickettsies chez des Mallophages a été constatée à plusieurs reprises. Ce fut d'abord E. Hindle (1) qui en trouva chez *Trichodectes pilosus* du cheval, puis H. Šikora (2) chez *Lipeurus baculus* du pigeon, chez un *Trinoton sp.* du martinet noir et chez un *Menopon sp.* de la poule, E. V. Cowdry (3) chez *Menopon pallidum* dela poule et E. Ries (4) chez une espèce voisine du même oiseau *M. biseriatum* où les éléments rickettsiformes décrivaient un contour ininterrompu aux parois cellulaires du jabot et formaient des amas importants à la jonction de cet organe avec l'œsophage.

Dans le cas du *T. jenningsi*, nous avons constaté que les Rickettsies était particulièrement abondantes en présence du sang. Cette influence du sang sur ces microorganismes est à rapprocher de celle observée sur divers Rickettsies pathogènes, celles de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses chez les tiques *Dermacentor andersoni* et *Hæmaphysalis leporis palustris* dans les expériences de R. R. Spencer et R. R. Parker (5) et celles du typhus murin chez la puce *Xenopsylla cheopis* dans les travaux de G. Blanc et M. Balthazard (6) où le repas sanguin amène une multiplication intense de ces éléments.

Peut-être même est-il possible, chez ces hémophages occasionnels ou du moins peu encore adaptés à ce nouveau mode d'alimentation, d'envisager la coexistence des Rickettsies et du sang

(1) E. Hindle. *Parasitology*, t. XIII, 1921, p. 152.

(2) H. Sikora. *Archiv f. Sch. u. Trop. Hyg.*, t. XXVI, 1922, p. 271.

(3) E. V. Cowdry. *Jl. of Exp. Med.*, t. XXXVII, 1923, p. 431. Signalons cependant que Cowdry, tout en notant la présence de ces éléments, n'affirme pas leur nature rickettsienne, comme l'ont fait par la suite divers auteurs qui l'ont cité, car il prenait comme l'un des critères du genre Rickettsia la situation intracellulaire.

(4) E. Ries. *Zentralblatt f. Bakt. u. Paras.*, t. CXVII, 1930, p. 286.

(5) R. R. Spencer et R. R. Parker. *Publ. Health Repts.*, t. XXXIX, 1924, p. 3027 et p. 3251.

(6) G. Blanc et M. Balthazard. *C. R. Acad. Sciences*, t. CCII, p. 2191.

favorable à leur multiplication comme le premier stade d'une évolution de ces microorganismes vers les formes pathogènes? P. Lépine (1), en effet, a écrit récemment que les Rickettsies « parasites du tube digestif d'arthropodes paraissent devoir acquérir au contact du sang des espèces dont se nourrissent les arthropodes un pouvoir pathogène pour les espèces animales d'où proviennent ce sang ».

Résumé

Nous signalons la pullulation temporaire sur certains cobayes d'un Mallophage sud-américain, *Trimenopon jenningsi*. K. et P., primitivement décrit sur les cobayes sauvages : nous donnons une description de son œuf et de sa larve. Nous avons constaté fréquemment la présence de sang frais dans le tube digestif de cet insecte et constamment celle de rickettsies.

INFLUENCE DE LA NUTRITION LARVAIRE SUR LA FÉCONDITÉ DU STÉGOMYIA (*AEDES AEGYPTI* L.)

Par Maurice MATHIS

On sait que la nutrition des Culicidés, au stade larvaire, a une répercussion immédiate sur la taille de l'imago; dans une même espèce, ces variations de taille peuvent aller du simple au double, notamment chez *Theobaldia annulata*, comme l'a signalé M. Langeron (1). E. Roubaud a montré que, chez une race différenciée de Culex, *Culex pipiens autogenicus* (2), les femelles pouvaient pondre sans repas de sang, l'ovogénèse se faisant aux dépens des réserves accumulées aux stades larvaires. Nous avons montré en 1934 (3), qu'il existait un rapport, entre l'agressivité et les pontes d'*Aëdes aegypti*, en conditions expérimentales, le nombre des œufs pondus par des femelles nourries sur l'Homme, dépassant d'un quart, celui des œufs pondus par des femelles nourries sur le Singe. En 1935 (4) nous avons montré que la nutrition sanguine avait une influence marquée sur la fécondité de ce Moustique, et nous avons pu obtenir 1.350 œufs, pondus par une femelle. Ce nombre était le double de celui obtenu par J. W. Fielding en 1917. P. A. Woke étudiant dans un travail récent (5), l'influence du

(1) P. Lépine. *Les Ultravirus des maladies humaines*, Paris, 1938, p. 695.

sang de quelques vertébrés sur la fécondité d'*Aëdes aegypti*, conclut que la nature du sang ingéré n'a aucune influence sur la production des œufs; ses résultats sont paradoxaux si on se rapporte aux mœurs du Moustique de la fièvre jaune, qui a une prédilection marquée pour l'espèce humaine, prédilection reconnue et soulignée par tous les auteurs. Si nous nous rapportons aux résultats de P. A. Woke, nous constatons que la moyenne du nombre des œufs pondus par des lots de 25 à 28 femelles, au cours des deux premières pontes est très variable. Nous avons exprimé dans le tableau I en moyenne par femelle, le nombre des œufs pondus par les femelles exploitant différents hôtes :

Tableau I

(*résumant les résultats obtenus par* P. A. Woke)

Hôtes exploités	Nombre de femelles	Première ponte par ♀	Deuxième ponte par ♀	Moyenne par ♀
Homme	28	87	55	142
Singe	26	65	50	115
Lapin	23	117	85	202
Cobaye	28	105	86	191
Canari	26	102	69	171
Tourterelle	25	94	69	163
Grenouille	26	101	80	181

Ces moyennes varient de 115 œufs minimum, à 202 œufs maximum; la deuxième ponte étant en rapport avec la première. Le lot des 26 femelles nourries sur le Singe est certainement déficient, cette déficience résulte probablement d'une alimentation réduite des moustiques au stade larvaire. Les résultats très irréguliers de P. A. Woke peuvent s'expliquer, à notre avis, par l'alimentation des larves. Il semble bien certain que cet auteur n'a pas expérimenté, avec des lots de Moustiques rigoureusement identiques entre eux, c'est-à-dire issus du même élevage larvaire.

Nous montrerons dans cette note que les réactions biologiques du Moustique de la fièvre jaune (fécondité, agressivité, résistance au froid, à la chaleur, à la dessiccation, etc...) ne peuvent s'expliquer et se comprendre qu'en tenant un compte exact, de tous les stades de son développement, de l'œuf à l'œuf; les principes de cette méthode générale ont été suffisamment développés par notre Maître, M. E. Roubaud, pour que nous n'ayons pas besoin d'y revenir (6).

I. — Fécondité de femelles issues du même élevage larvaire

Des œufs d'*Aëdes aegypti* (souche Dakar), pondus le 20 juillet 1935, sur un coton humide tassé dans le fond d'une boîte de Pétri, sont mis à éclore le 25 juillet (Groupe 92, 18e génération en série). Les larves, au nombre de plusieurs centaines, se développent à 28°-30° C., température du laboratoire à cette époque de l'année, à l'Institut Pasteur de Dakar ; elles présentent une parfaite égalité de taille, à tous les stades ; les nymphes apparaissent le 4e jour pour les mâles, le 5e et 6e jour pour les femelles ; les adultes éclosent, après 48 heures de nymphose. Nous ferons remarquer que ce développement, particulièrement rapide, met en défaut, les mesures anti-larvaires prises par le Service d'Hygiène de Dakar qui prévoit les visites domiciliaires, toutes les semaines.

Les femelles, sans avoir reçu la moindre nourriture sucrée, piquent un cobaye le 3 août. Le lendemain 2 femelles, gorgées à fond, sont isolées dans des tubes individuels. Le tableau II résume la succession des repas de sang et des pontes.

Tableau II

Hôtes exploités	Femelle A		Femelle B	
	Date et numéro de la ponte	Nombre d'œufs	Date et numéro de la ponte	Nombre d'œufs
Cobaye . .	6 août 1935 I	52	6 août 1935 I	59
Lapin. . . .	8 » II	61	8 » II	58
Homme . . .	10 » III	77	10 » III	45
Homme . . .	14 » IV	82	14 » IV	75
Lapin. . . .	18 » V	74	18 » V	63
Lapin	20 » VI	71	20 » VI	54
Lapin. . . .	27 » VII	59	24 » VII	51
Lapin. . . .	30 » VIII	75	27 » VIII	59
Lapin. . . .	1er sept IX	70	30 » IX	60
Lapin. . . .	4 » X	62	1er sept. X	76
Lapin. . . .	8 » XI	68	4 » XI	77
Lapin. . . .			8 » XII	72
Moyenne par femelle	Femelle A 11 pontes	751	Femelle B 12 pontes	749

Cette expérience fait ressortir l'identité du comportement de deux femelles, prises au hasard dans le même élevage larvaire. A chaque repas, quel que soit l'hôte exploité (Cobaye, Homme, Lapin), la quantité de sang prise par les deux femelles a été comparable.

La femelle B a pris un repas de sang de plus que la femelle A; elles ont pondu respectivement, 751 et 749 œufs. La température très élevée du laboratoire, pendant toute cette expérience, ne nous a pas permis de prolonger la vie des femelles, au delà de 50 jours.

II. — Fécondité de femelles issues de différents élevages larvaires

Nous allons passer en revue une série d'expériences, comportant des lots de femelles issues de milieu larvaire de composition différente. Nous donnons l'origine de nos souches pour chaque expérience, bien que nous ayions montré qu'il y avait identité parfaite de comportement, entre toutes les souches que nous avons eues entre les mains (7).

Expérience I. — Plusieurs centaines d'œufs d'*Aëdes aegypti* (souche Java), pondus les 24, 26 et 28 mars 1934, sur un coton humide tassé dans le fond d'une boîte de Pétri, sont mis à éclore le 18 avril 1935 (5e génération en série). Dès leur éclosion, les larves sont réparties en deux lots à peu près égaux; le lot R (Riche) est nourri d'algues unicellualires variées et d'*Euglena viridis* en culture pure, selon la technique de Dusi (8), de poudre de poisson desséché, de cervelle fraîche de mouton; le lot P (Pauvre) est nourri de trois tranches de pain sec, de 5 cm. de diamètre sur 1 cm. d'épaisseur, selon la technique du laboratoire de Bahia au Brésil (9). Les deux milieux de culture, comportant chacun plusieurs centaines de larves, sont placés dans les mêmes conditions de température (aux environs de 26° C.) et d'éclairage; les larves se développent parallèlement; celles du milieu R se métamorphosent en pupes avec quelques heures d'avance, sur celles du milieu P.

Tableau III

Numéro de la ponte	Date	Milieu de culture riche R			Milieu de culture pauvre P		
		Nombre de ♀	Nombre des œufs	Moyenne	Nombre des ♀	Nombre des œufs	Moyenne
1	6.5.35	100	7.116	71	100	3.081	30
2	10.5.35	inconnu	inconnu	—	inconnu	inconnu	—
3	16 5.35	inconnu	inconnu	—	inconnu	inconnu	—
4	26.5.35	60	3.638	60	42	1.149	27
5	30 5.35	8	402	50	4	104	26
6	3.6.35	6	95	15	4	25	5
7	6.6.35	4	80	20	1	38	38
8	9 6.35	6	291	48	1	45	45
9	12.6.35	5	165	33	1	22	22
10	14.6.35	3	180	60	1	33	33
Au total : par femelle				357	Par femelle . .		226

Le 2 mai, les femelles de chaque lot piquent un Cobaye et après ce repas de sang, nous capturons et isolons 100 femelles gorgées de sang, de chaque lot. Nous rapportons dans le tableau 3 le comportement des moustiques de ces deux lots. Au cours des 2ᵉ et 3ᵉ pontes, nous n'avons pas effectué de pourcentage, les résultats expérimentaux ne devenant intéressants qu'au delà de cette période. Les femelles étant conservées dans des cages grillagées d'assez grande dimension, la mortalité est relativement très élevée ; par la suite, les femelles survivantes ont été maintenues dans de petits tubes de verre. Cette mortalité est due, en effet, à la nécessité de maintenir la cage sèche, à l'exception de la boîte de Pétri, contenant le coton humide. Sans cette précaution essentielle les femelles pondent sur les moindres traces d'humidité et on ne peut plus faire de numération exacte (voir tableau III).

La fécondité des femelles, issues de larves abondamment nourries, a donc été d'un tiers supérieure à celle des femelles issues de larves pauvrement nourries. Nous ferons remarquer que la nymphose et la métamorphose se sont succédées à peu près dans les mêmes délais, à quelques heures de différence ce qui est parfaitement négligeable. On peut varier à l'infini les milieux de culture des larves et obtenir tout une gamme dans la fécondité des femelles, nous donnons deux cas extrêmes dans les deux expériences suivantes :

Expérience II. — Le 22 juin 1935, plusieurs centaines d'œuf d'*Aëdes aegypti* (provenant de plusieurs souches, Dakar, Java, Cuba, Athènes, sont mis à éclore dans un cristallisoir de 4 litres d'eau pure ; pendant trois jours les larves sont nourries de pain sec en grande quantité (une dizaine de tranches : voir plus haut). Le 25 juin, nous isolons deux lots de 100 larves : le lot P est nourri avec du pain, le lot C avec de la cervelle fraîche de mouton. Après la métamorphose des larves, en adultes, dans deux cages différentes, nous isolons deux lots de 6 femelles nourries sur le même Cobaye. Le tableau IV résume nos résultats :

Tableau IV

Numéro de la ponte	Date	Milieu de culture C (cervelle)			Milieu de culture P (pain)		
		Nombre de ♀	Nombre des œufs	Moyenne	Nombre des ♀	Nombre des œufs	Moyenne
2	3.7.35	6	392	65	6	434	72
1	7. »	6	412	69	6	491	82
3	9. »	6	217	36	6	263	44
4	13. »	4	399	100	5	185	37
5	16. »	6	150	25	4	308	77
6	18. »	3	153	51	4	219	54
Au total : par femelle				346	Par femelle. . .		336

L'aliment cervelle de mouton donné au 3ᵉ âge, avec suppression du pain, n'a pas apporté de grande différence dans la fécondité respective des femelles des deux lots. En comparant les résultats obtenus, dans le tableau 3 et le tableau 4, nous constatons que le pain, donné en grande

quantité aux larves, a eu une action comparable, sur la production des œufs, à celle produite par une nourriture très riche; un facteur très important est intervenu, ce facteur est le nombre des larves dans chaque lot. Nous avions dans le milieu P du tableau 3, plusieurs centaines de larves, tandis que dans le lot P du tableau 4, nous avions seulement 100 larves dans une eau fraîche.

Expérience III. — Nous avons recherché, dans cette expérience, la fécondité des femelles issues de larves capturées dans la nature, et maintenues, au cours de tout leur développement, dans leur milieu d'origine.

Des larves d'*Aëdes aegypti* (souche Medina IV) sont capturées, le 30 mai 1935, dans un canari à médicaments (vieilles macérations végétales), par le docteur G. Rimbaut du Service d'Hygiène de Dakar, au cours de ses prospections antilarvaires. Les pupes apparaissent le jour même de la capture et donnent des adultes relativement petits le 2 juin. Plusieurs femelles piquent un Cobaye le 3, et nous en isolons 5, gorgées à fond. Ces moustiques se sont comportés de la façon suivante :

Le 7 juin : 1re ponte : 225 œufs ; moyenne : 45 œufs.

Le 9 juin : 2e ponte : 325 œufs ; moyenne : 65 œufs.

Le 13 juin : 3e ponte : 65 œufs ; moyenne : 13 œufs.

Après cette troisième ponte, les 5 femelles meurent. Cette faible fécondité et cette courte longévité sont fréquentes chez les Moustiques capturés dans la nature ; elles sont probablement dues à une nourriture déficiente pendant la saison fraîche ; par contre, au cours de la saison des pluies, on trouve des femelles qui présentent une taille et une fécondité normale, mais jamais supérieures à celles que nous obtenons dans nos milieux de culture.

Conclusions

1° Le nombre des œufs pondus par les femelles d'*Aëdes aegypti*, au cours de leur vie, est sous l'étroite dépendance de la nutrition des larves.

2° La taille, la fécondité et la longévité des femelles, issues de larves capturées dans la nature, sont inférieures à celles des femelles issues de larves nourries dans les conditions expérimentales, réalisées au laboratoire. Les conditions optima de développement des larves ne se rencontrent dans la nature, pour l'*Aëdes ægypti* qu'à la saison des pluies, saison chaude au cours de laquelle, on constate une recrudescence considérable de l'espèce au Sénégal, réduite de nouveau à quelques individus, à la saison sèche et fraîche suivante.

3° La numération exacte des œufs, pondus par un groupe de femelles, permet d'apprécier l'état physiologique des individus et par suite les conditions expérimentales, réalisées au cours de l'élevage des larves.

4° On ne peut apprécier l'action des hôtes exploités (Homme, Singe, Cobaye, Lapin) sur la fécondité des femelles, qu'en tenant un compte exact de l'état des larves ; ces expériences ne peuvent

être réalisées qu'avec des Moustiques issus du même élevage larvaire.

5° La rapidité du développement est sous la dépendance immédiate de la température et de la nourriture ; mais, nous avons pu constater qu'à haute température, les larves peuvent se métamorphoser en adultes, sans avoir accumulé une quantité déterminée de réserves. Les résultats irréguliers, obtenus par P. A. Woke, sont expliqués par ces notions de nutrition larvaire.

6° Conformément aux principes biologiques de E. Roubaud, l'appréciation du comportement des Culicidés ne peut se faire avec exactitude qu'en tenant un compte minutieux du développement des individus de l'œuf à l'œuf.

7° Le développement particulièrement rapide de larves d'*Aëdes aegypti*, observé dans nos milieux de culture maintenus à haute température (température de notre laboratoire à l'Institut Pasteur de Dakar), 6 jours au lieu de 8 à 10 jours, met en défaut les règlements du Service d'Hygiène antilarvaire, prescrivant les visites domiciliaires toutes les semaines. L'élevage des insectes au laboratoire dans des conditions bien déterminées, nous révèle des faits biologiques qui dans la nature peuvent être plus ou moins masqués par l'intervention de facteurs multiples et divers agissant parfois en sens opposé.

Institut Pasteur et Institut Pasteur de Dakar.

Bibliographie

1. M. Langeron. — Remarques sur l'évolution larvaire de *Theobaldia annulata* (Schrank, 1776). *Bull. Soc. path. exot.*, 1916, t. IX, p. 704.
2. E. Roubaud. — Essai synthétique sur la vie du Moustique commun (*Culex pipiens*). *Ann. Sc. nat. Zoologie*, 1933, t. XVI, 168 pages.
3. Maurice Mathis. — Agressivité et pontes comparées du Moustique de la fièvre jaune en conditions expérimentales. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 1624.
4. Maurice Mathis. — Sur la nutrition sanguine et la fécondité du Stégomyia : *Aëdes aegypti. Bull. Soc. path. exot.*, 1935, t. XXVIII, p. 231.
5. P. A. Woke. — Comparative effects of blood of different species of vertebrates on egg-prodution of *Aëdes aegypti* Linn. *American Jl of Trop. Med.*, 1937, t. XVII, p. 729.
6. E. Roubaud. — Recherches biologiques sur le Moustique de la fièvre jaune. *Ann. Inst. Pasteur*, 1929, t. XLIII, p. 1093.
7. Maurice Mathis. — Biologie en conditions expérimentales de 13 souches du Moustique de la fièvre jaune ; fécondations croisées. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXV, p. 638.
8. H. Dusi. — Recherches sur la nutrition de quelques Euglènes. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1933, t. L, pp. 550 et 840.
9. C. Shannon et P. Putnam. — The biology of Stegomyia under laboratory conditions. *Entomological Soc. of Washington*, 1934, t. XXXVI, pp. 185-242.

LES RACES SUÉDOISES DE L'*ANOPHELES MACULIPENNIS* ET LEUR ROLE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

(*Deuxième communication*)

Par Tore EKBLOM (1)

Dans une note antérieure (2) nous avons annoncé qu'en Suède *Anopheles maculipennis* se présente sous trois types raciaux : la race *typicus*, la race *messeæ* et la race que, dans cette note, nous avons appelée *labranchiæ*. Cette dernière race dont les œufs, contrairement aux deux autres, n'ont pas de bande transversale mais ont seulement des taches, a été par la suite différenciée en deux, l'une purement méridionale auquelle on a laissé l'ancien nom *labranchiæ*, et l'autre qui, s'étendant vers le nord, a reçu la désignation *atroparvus*. Roubaud (3) a cru pouvoir distinguer en France encore une race à œufs tachetés nommée par lui *fallax*. Mais les œufs de cette race de Roubaud, à en juger par les figures insérées dans sa publication, possèdent des flotteurs présentant un très grand nombre de côtes transversales (plus de 20 côtes, au moins 23, tandis que la moyenne de ces côtes flotteurs, en ce qui concerne la race suédoise considérée, ne monte qu'à 16,29). Je n'hésite donc pas à étiqueter le type suédois à œufs tachetés comme une race *atroparvus* et ceci d'autant plus que Martini (4) et de Buck (5) disent avoir trouvé cette race en Suède (Cf. Tableau I).

Dans la dite note, je n'ai donné qu'une explication préliminaire de la répartition géographique en Suède des trois races considérées. Il m'a donc paru nécessaire de faire des recherches plus circonstanciées afin d'acquérir des notions précises à ce sujet. Il me semblait avant tout intéressant d'étudier de plus près la présence de ces races conjointement avec l'expansion ancienne du paludisme.

En raison du grand nombre des lieux de recherches, parfois très rapprochés les uns des autres, nous avons, pour donner à notre exposé plus de clarté, numéroté sur trois cartes différentes (Fig. 1-2-3) les endroits où ont été trouvées les races respectives. Les numéros des lieux de capture ont été portés sur le tableau I où on trouve les noms des localités et les autres renseignements nécessaires.

(1) Docteur ès Sciences, attaché au Service Zoologique de l'Institut bactériologique de l'Etat suédois.
(2) *Bull. de la Société Path. exotique*, t. 28, 1935.
(3) *Bull. de la Société Path. exotique*, t. 27, 1934.
(4) *Riv. di Malariologia Sezione* t. no 1, 1935.
(5) *Proc. Roy. Acad. of Science*, Amsterdam, vol. 38, 1935.

Si nous portons d'abord notre attention au type principal, c'est-à-dire la race *typicus* (Fig. 1), il semble qu'il y ait tout lieu de la considérer, dans la partie la plus méridionale de la Suède, comme une race nettement intérieure. En effet, on ne la rencontre en Scanie, le long de la côte, qu'à Hälsingborg, ville où les escarpements

TABLEAU I

Numéro porté sur la carte	Lieux de capture	Année	*typicus*	*messeæ*	*atroparvus*	Total
1	Simrishamn	1934 (E)	0	1	13	14
2	Limhamn	1935 (E)	0	0	3	3
3	Malmö	1934 (B)	0	27	32	59
4	Lomma	1932 (M)	0	1	9	10
5	Ringsjön	1935 (E)	2	2	0	4
6	Hälsingborg	1935 (E)	1	2	0	3
7	Markaryd	1935 (E)	32	2	0	34
8	Kalmar	1933 (E)	0	10	8	18
9	Kungsbacka	1934 (E)	5	5	4	14
10	Göteborg	1933 (M)	11	112	5	128
11	Valdemarsvik	1936 (E)	14	11	0	25
12	Huskvarna	1933 1934 (E)	16	5	0	21
13	Klintehamn	1937 (E)	1	5	25	31
14	Visby	1936 (E)	1	0	0	1
15	Strömstad	1935 (E)	13	12	0	25
16	Undenäs	1935 (E)	7	6	0	13
17	Mosås	1934 (E)	41	31	0	72
18	Stockholm	1933 1936 (E)	15	201	0	216
19	Långgarn	1933 (E)	0	25	0	25
20	Södra Stavsuddal	1933 (E)	0	27	0	27
21	Sigtuna	1936 (E)	1	9	0	10
22	Kil	1935 (E)	3	11	0	14
23	Ludvika	1935 (E)	11	11	0	22
24	Hamrånge	1936 (E)	11	17	0	28
25	Örnsköldsvik	1937 (E)	1	7	0	8
26	Skellefteå	1936 (E)	2	9	0	11
27	Haparanda	1933 (E)	6	53	0	59
28	Åbo (Finlande)	1936 (E)	5	2	0	7
29	Ivalo (Finlande)	1934 (B)	9	0	0	9
	Norvège (Sud-Est)	1932 1933 (M)	13	1	0	14

B = DE BUCK.
E = EKBLOM.
M = MARTINI.

du rivage au niveau de l'agglomération urbaine empêchent les exploitations agricoles d'atteindre la côte, ce qui fait que les lieux de capture se trouvent à 1 km. environ à l'intérieur du pays. Dans les autres parties de la Suède, la forme est également essentiellement inférieure, par exemple Larkaryd, Huskvarna, Mosås, mais à

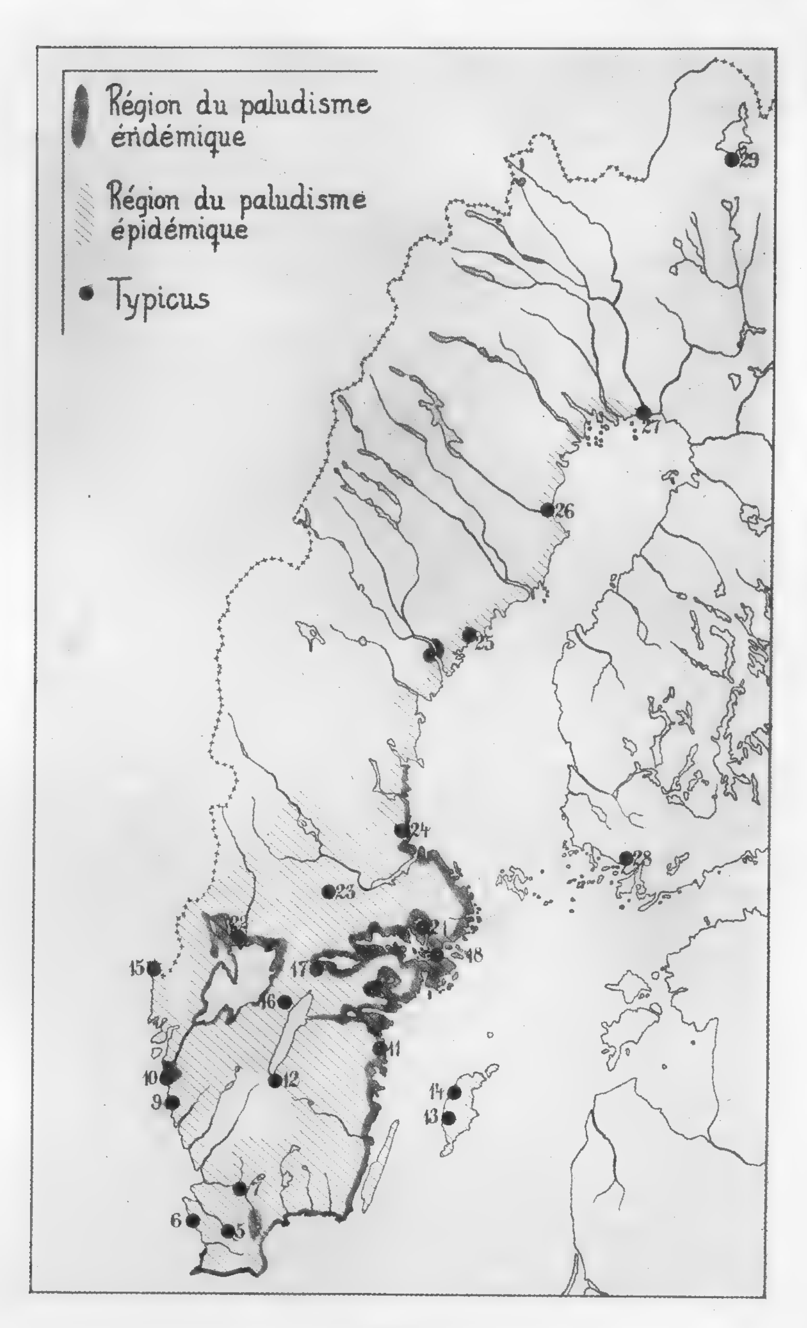

Région du paludisme endémique
Région du paludisme épidémique
Typicus
29
27
26
25
24
28
23
22
21
18
17
15
16
11
10
12
9
14
13
7
6
5

Fig. 1.

quelque exception près, se rapportant à la côte est (par exemple l'archipel de Stockholm) ; on la trouve cependant plus haut, quoique généralement en plus petit nombre, dans les régions côtières. D'autre part, la race *typicus* peut aussi, à l'intérieur du pays, se trouver plus rare, par exemple à Kil près du Vänern et à Sigtuna sur le Mälaren.

Plus au nord, les captures faites à Ivalo en Finlande et à Haparanda sur la côte montrent que, là aussi, la forme est plus commune à l'intérieur du pays et que cette race est la plus résistante de ces trois formes puisque c'est elle qui s'étend le plus loin vers le nord.

La race *messeæ* est sans contredit la forme que l'on trouve le plus communément en Suède (Fig. 2). On l'a rencontrée à tous les endroits examinés, sauf en deux, Limhamn et Visby. Cette constatation provient sans aucun doute du petit nombre de moustiques en état de ponte que l'on a trouvés. En ce qui touche Visby, ce fait provient de ce que, à l'époque de la visite considérée, l'été était si avancé que tous les moustiques collectionnés, sauf un, avaient une abondante nourriture de réserve et par suite ne pondaient pas d'œufs. La partie du pays où la race apparaît la plus nombreuse est la côte orientale allant de Småland au sud pour aboutir à Haparanda le plus au nord. Dans les lieux de capture de Langgårn et de Stavsudda, situé au sud dans l'archipel de Stockholm, c'est la seule race que l'on ait pu trouver. Mais, en outre, elle est prépondérante au point de vue nombre à quelques endroits dans l'intérieur du pays, tel qu'en Suède centrale à Sigtuna et à Kil, et elle a été trouvée de façon moins commune que *typicus* à Ludvika dans la contrée montagneuse de Dalécarlie. Sur la côte ouest, sauf dans la contrée de Gothenburg, la race est en tout cas moins connue que *typicus* le plus loin au nord, dans le sud-est de la Norvège, elle l'emporte sur cette dernière.

La troisième forme, *atroparvus*, est en Suède une race purement côtière et, comparativement aux deux autres, son extension est très limitée (Fig. 3).

Sur le continent, ses lieux de capture les plus septentrionaux se trouvent à Gothenburg sur la côte ouest et à Kalmar sur la côte est. On l'a cependant rencontrée en assez grand nombre dans l'île de Gotland en Baltique, île qui se trouve à la même latitude nord que Gothenburg. Comme on l'a également trouvée dans différents endroits du Jutland, il semble que sa frontière septentrionale passe en Scandinavie à peu près à la même hauteur.

Il s'agit maintenant de voir si l'on peut tirer de ces données une explication suffisante des divergences que présente l'extension de ces diverses races en Suède. En ce qui touche la race *atropar-*

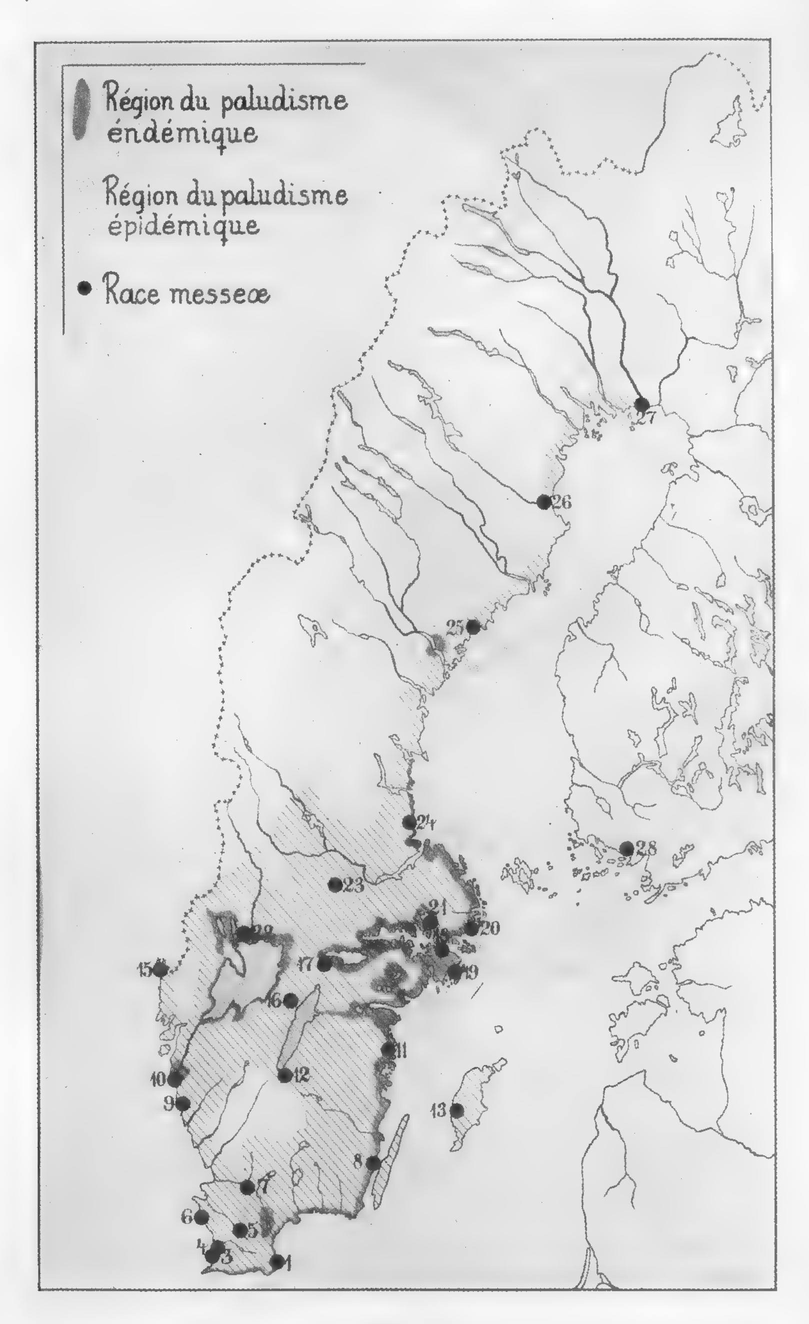

Région du paludisme endémique
Région du paludisme épidémique
Race messeæ
1
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
15
16
17
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

Fig. 2.

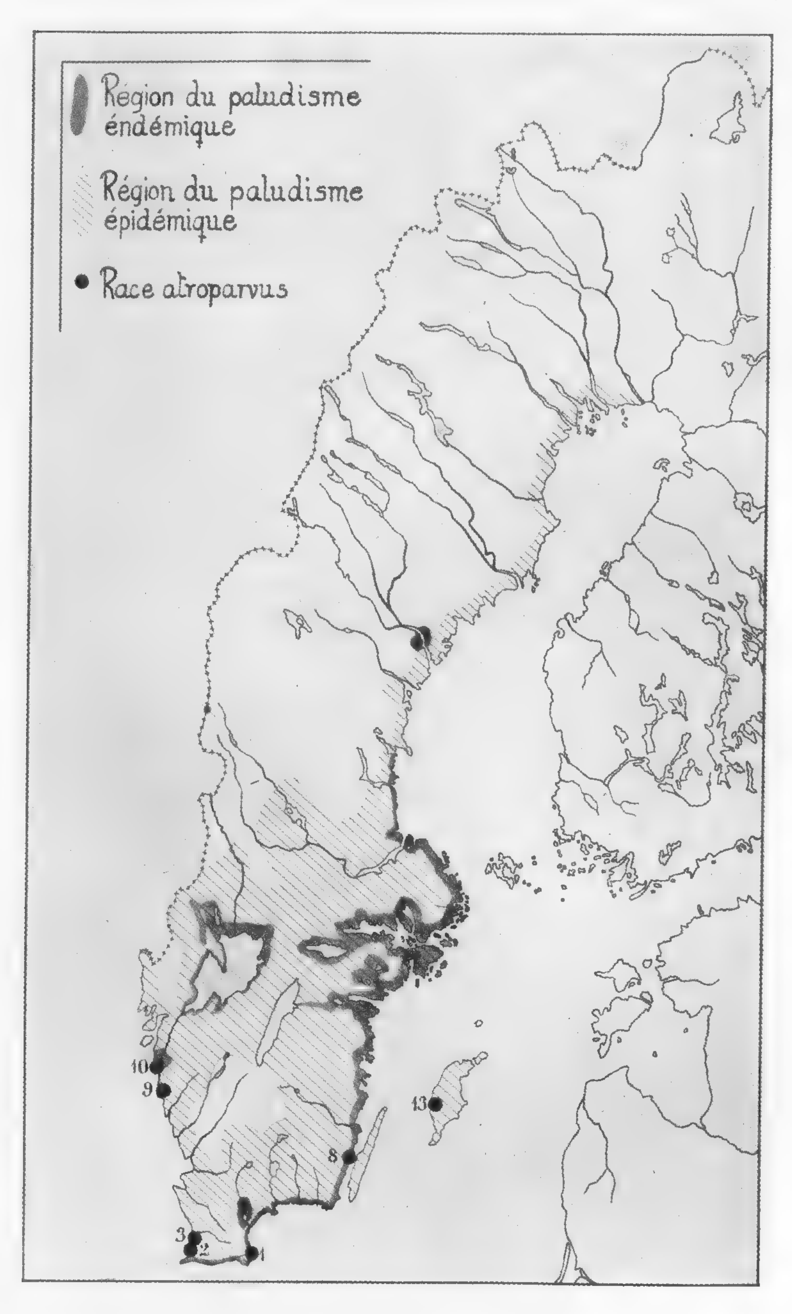

Région du paludisme endémique
Région du paludisme épidémique
Race atroparvus
10
9
8
13
3
2
1

Fig. 3.

vus, on sait que cette race exige que l'eau où se trouvent des larves ait une certaine teneur en sel. Mais le fait que ce n'est pas seulement cette condition qui, dans notre pays, détermine la frontière septentrionale de cette race ressort de cette constatation qu'elle devrait alors s'étendre encore plus au nord dans le Golfe de Bothnie là où la teneur en sel est de 0,1 0/0 puisqu'on sait que l'*atroparvus* peut vivre dans une eau qui contient jusqu'à 0,1 0/00 de sel. Il s'agit donc seulement ici d'autres facteurs, notamment les conditions climatériques et avant tout le degré de chaleur. Au point de vue de la limite septentrionale en Suède, l'expansion de l'*atroparvus* correspond presque à celle du hêtre (*Fagus silvatica*) qui demande plus de chaleur à l'exception du Gotland qui ne se trouve pas dans le secteur de production de cet arbre. Mais le climat de cette île est réputé par sa douceur et c'est ce qui explique la présence de cette race en cet endroit. HECHT (1) a du reste démontré expérimentalement que l'*atroparvus* préfère pour sa ponte une eau plus chaude que la race *messeæ*. On peut donc déjà conclure que la limite septentrionale de l'*atroparvus*, en Scandinavie, se trouve notablement plus au sud que celle des deux autres puisqu'elle exige plus de chaleur.

S'il est possible de trouver les raisons qui déterminent le domaine de l'*atroparvus*, il est par contre plus difficile de fournir pour les deux autres races des explications satisfaisantes. Comme à l'exception de la côte Scanienne et du point d'observation le plus septentrional, comme Ivano en Finlande, les deux races apparaissent toutes deux à tous les lieux de capture, il est très difficile d'établir les conditions de leur expansion. MARTINI et ZOTTA (2) ont pensé que *typicus* était une forme montagnarde mais il n'en est pas toujours ainsi dans notre pays puisque cette race se rencontre en grand nombre dans la plaine basse de Närike (Mosås) et que, sur les autres plateaux de Bergslagen (Ludvika) elle est plus nombreuse que *messeæ*. Il est curieux que, d'après les captures, *typicus* soit plus commun que *messeæ* sur la côte finlandaise (Åbo). La seule raison qui fait que *typicus* est surtout une forme intérieure peut provenir de ce qu'il ne se plaît pas dans un air trop humide mais préfère habituellement le climat plus sec de l'intérieur.

Messeæ, nous venons de le dire, est sans contredit la race la plus répandue et, en Suède, la forme la plus commune. Elle possède certainement la plus grande faculté d'adaptation aux différentes conditions vitales extérieures mais la tendance de la race est d'aug-

(1) *Arch. Schiffs u. Tropenhyg.* Bd. 38, 1934.

(2) MARTINI et ZOTTA. Races d'*A. maculipennis* en Roumanie. Soc. des Nations. Organes d'Hygiène, Com. du Paludisme, Genève, 1934.

menter en nombre dans le secteur côtier près des grands lacs parce que, contrairement au *typicus*, elle préfère un air plus humide. Elle succède en somme, comme race côtière, à l'*atroparvus* quand cette dernière cesse d'exister au nord.

Afin de constater s'il existe quelques différences dans la fréquence des deux formes *typicus* et *messeæ* aux diverses saisons et suivant les années, nous avons fait quelques essais de capture à Sticklinge dans le voisinage de Stockholm pendant les trois étés 1933, 34 et 36. Les résultats obtenus ressortent du tableau II.

TABLEAU II

1933			1934			1936		
Date de la capture	*Typicus*	*Messeæ*	Date de la capture	*Typicus*	*Messeæ*	Date de la capture	*Typicus*	*Messeæ*
1/4	1	2	29/6	0	1	2/8	0	2
24/4	0	10	4/7	0	3	6/7	1	5
2/5	1	5	20/7	0	18	9/7	0	6
1/6	1	3				19/7	0	4
10/7	0	8				7/8	1	3
26/7	1	20				19/8	2	3
Total .	4	48		0	22		4	23

Il en résulte que le *typicus* apparaît de temps à autre pendant toutes les saisons et peut être considéré comme une race qui, dans la contrée de Stockholm, existe d'une façon constante quoique parcimonieuse. Dans un travail précédent (1) où l'*Anopheles maculipennis* suédois a été plus minutieusement étudié comme à Stockholm où avec moins d'ampleur comme à Pitea, le moustique dont il a été question peut donc se rapporter à la race *messeæ*.

La question du rapport que les différentes races ont eu avec l'apparition ancienne du paludisme a déjà été discutée. Il n'a pas été possible, même en multipliant ainsi nos recherches, d'établir une corrélation quelconque entre la propagation du paludisme au cours du siècle passé et l'une des races suédoises. Cette constatation n'est pas spéciale aux conditions suédoises puisque MARTINI et ZOTTA (*loc. cit.*) ont prouvé qu'il en était de même en Roumanie. Ils trouvèrent, en effet, que dans certaines contrées où règne le paludisme,

(1) EKBLOM et STRÖMAN. Geografical and biological studies of Anopheles maculipennis in Sweden, etc. *Kungl. Vetenskapsakademiens Handl.* 3e série, Bd. 11, no 1, Stockholm, 1932.

on ne rencontre que les races *typicus* et *messeæ*. En Hollande, au contraire, il est résulté des recherches entreprises par les savants du pays, que le paludisme se maintient dans les contrées où l'*atroparvus* prédomine. Si, en Suède, une de ces races pouvait être considérée comme le vecteur principal de la maladie, ce serait en tout cas la race *messeæ*. Dans la plupart des contrées les plus éprouvées, telles que le district de Stockholm, la côte de Nordland, les rivages du Mälaren et du Vänenn, c'est cette race qui est la plus commune.

Il faut cependant dire que les recherches qui viennent d'être entreprises sur les différentes races d'anophèles en Suède, n'ont eu lieu qu'après que le paludisme eut pour ainsi dire disparu du pays. Mais il n'est guère vraisemblable qu'il se soit produit depuis cette époque de bien grands changements en ce qui concerne l'extension régionale des trois races considérées.

Travail de l'Institut Bactériologique de l'Etat, Stockholm.

NOTE PRÉLIMINAIRE (1) SUR LE PREMIER CAS AUTOCHTONE D'ONCHOCERCOSE CUTANÉE OBSERVÉ EN TUNISIE

Par C. ANDERSON et P. LEHUCHER

La question de l'onchocercose et de ses rapports possibles avec la dermatose connue sous le nom de gale filarienne a fait couler beaucoup d'encre. On a dit et redit depuis Brumpt, Montpellier et Lacroix, Sauvaget, que l'accumulation de faits et surtout de faits observés dans des conditions particulièrement démonstratives permettrait seule de départager un jour les opinions en présence. C'est pourquoi, sans avoir la prétention avec notre faible bagage de vouloir prendre position dans la question, nous croyons néanmoins utile de verser aux débats l'observation suivante que le hasard nous a amenés à faire en Tunisie. Elle remonte à 1926. Nous justifierons au préalable notre publication tardive (2) en précisant que l'un de nous, devant l'intérêt que présentait cette trouvaille, avait cru bon d'entreprendre et de poursuivre une enquête qu'un douloureux

(1) Cette note sera reprise ultérieurement avec plus de détails dans les *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*.

(2) Nous avons cependant mentionné notre cas dans la liste des travaux de l'I. P. T. en avril 1926.

événement devait le contraindre à interrompre puis à différer (1). L'absence de tout fait important nouveau, malgré les prospections répétées qui n'ont amené que la récolte de quelques exemplaires d'une simulie dont nous parlons plus loin, nous amène à publier aujourd'hui notre observation sans pour cela que nous abandonnions la question.

Voici les faits :

Le jeune B. F..., âgé de 15 ans, Français, né à Tunis, vient à l'hôpital consulter l'un de nous (1925) pour une tumeur de l'éminence thenar de la main droite. Cette tumeur est apparue 4 ans auparavant. Petite nodosité tout d'abord, elle s'est accrue progressivement jusqu'à atteindre le volume d'une noix. Indolore. Ne gêne pas les mouvements d'opposition. Sa surface est parsemée de petites indurations mélaniques apparues récemment ; de temps à autre celles-ci sont douloureuses et c'est ce qui a décidé le malade à venir consulter. L'état général est satisfaisant. Pas de température. Anémie légère toutefois. Le père et la mère, originaires de France, sont bien portants. La famille habite La Goulette. Au cours de l'interrogatoire, on apprend (et à ce moment ces faits ne devaient pas retenir autrement notre attention) que la tumeur a été précédée, plus d'un an avant son apparition, d'une éruption de gale assez étendue avec, entre autres, des éléments palmaires et interdigitaux à la main droite. Prurit nocturne (ces derniers renseignements ont été à nouveau précisés par la suite lors d'un nouvel examen général qui n'a rien révélé de particulier même du côté de la peau). Cette gale, rebelle au traitement soufré, a duré plusieurs mois avec alternatives de rémissions et de rechutes et a été suivie d'une poussée d'éléments ressemblant à des furoncles avec fièvre et phénomènes généraux. Puis, au bout de quelques jours, tout est rentré pratiquement dans l'ordre, les lésions de la face palmaire de la main droite, seules, ne voulant pas céder. Elles cédèrent, toutefois, mais pour faire place à la nodosité tumorale qui amène aujourd'hui le malade.

On pratique l'intervention. La tumeur ne paraît pas encapsulée. Adhérente à la gaîne du fléchisseur propre du pouce et adhérente à la peau, elle pousse des prolongements en tous sens. Cependant, une fois extirpée, on arrive en dilacérant une pseudo-gangue fibreuse à en extraire deux masses nettement individualisées de la grosseur d'un gros pois chiche chacune. L'examen histologique montre alors qu'il s'agit d'une *néoformation vermineuse présentant les caractères des tumeurs à onchocerques*.

(1) Décès du regretté A. WEISS qui nous avait promis son concours pour la prospection entomologique.

Et, en effet, la dissection vient par ailleurs à l'appui de cette diagnose, en montrant la présence, dans le liquide louche de l'une des tumeurs, d'embryons dépourvus de gaine et de dard, à extrémité céphalique carrée, à extrémité caudale courte ainsi que l'existence de pelotons vermineux que l'on dilacère avec peine et dont on extrait des fragments inégaux dont certains ont une largeur d'environ 120 μ et d'autres de 300 μ.

Cuticule blanchâtre, épaisse striée, certains fragments parmi les plus larges, présentent des séries d'épaississements.

L'affection avait été sans contestation possible contractée dans le nord de la Régence, très vraisemblablement à La Goulette (1). C'est de ce côté que nous fîmes immédiatement porter notre enquête. Un premier point fut très vite acquis. C'était la présence de troupes noires soit en garnison, soit de passage en subsistance à La Goulette et dont il fut facile de s'assurer que de nombreux sujets étaient des « volvuleux ». Ce fait pouvait expliquer le réservoir. Il restait à trouver l'intermédiaire. L'enquête devait s'avérer difficile. Ce n'est qu'en 1935 que l'un de nous put découvrir un gîte à simulies et encore était-ce aux environs de Carthage, à plusieurs kilomètres (2) de l'habitation du malade, malade dont nous avons d'ailleurs aujourd'hui perdu la trace. Le gîte lui-même que nous n'avons pas situé, paraissait en rapport avec le canal d'évacuation d'une *delou*, sorte de puits indigène dont on puise l'eau à l'aide d'un attelage de bœufs. Nous n'eûmes la chance que de pouvoir donner quelques coups de filet dans un essaim ce qui nous permit néanmoins de capturer quelques échantillons femelles d'une simulie (3).

Ainsi donc, nous avons observé le premier cas nord-africain d'onchocercose cutanée. Le processus tumoral avait été précédé de manifestations cutanées ayant évolué en deux phases :

1° Une phase prurigineuse avec lésions dont certaines interdigitales et palmaires avaient fait porter le diagnostic de gale. Echec du traitement soufré.

2° Une phase pseudo-furonculeuse qui avait fait place ensuite à la phase tumorale.

Il est important de noter que, seules, les lésions palmaires à la main droite n'ont jamais cédé et ont évolué depuis le prurit initial jusqu'à la néoformation vermineuse.

(1) Le malade avait passé à deux reprises quelques journées de vacances à Aïn-Draham et à Tabarka.

(2) On sait néanmoins que les simulies peuvent s'éloigner de leur gîte larvaire même à plusieurs kilomètres de distance.

(3) M. Roubaud, à qui nous avons confié l'examen de ces échantillons, les rapporte au type de *S. reptans*.

Certes, l'examen « dermique » n'a pas été pratiqué lors des lésions du début, mais on peut légitimement penser que les microfilaires ont joué leur rôle dans les lésions étiquetées gale par un médecin spécialisé des hôpitaux. De toute façon, il s'agissait d'un jeune Français et par conséquent, ici, la dermatose présentée par lui, à l'origine, n'avait rien *de très communément répandu dans son milieu* ainsi qu'on a pu l'écrire pour les gales filariennes de l'Afrique noire. Manifestation accompagnant un cas d'onchocercose nettement isolé, se présentant en quelque sorte à l'état pur, elle apparaît comme ayant appartenu en propre à la maladie parasitaire et non comme un épiphénomène relevant d'un facteur racial.

Le cachet particulier que revêt ce premier cas nord-africain d'onchocercose cutanée augmente encore à nos yeux l'intérêt de son appoint documentaire.

Institut Pasteur de Tunis.

ÉRUPTION ZOSTÉRIFORME AVEC ÉLÉMENTS URTICARIENS, LOCALISÉE AU TERRITOIRE DU FÉMORO-CUTANÉ DROIT, APRÈS INJECTION SOUS-CUTANÉE DE CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE DANS CETTE RÉGION

Par E. GOURIOU

La thérapeutique de l'amibiase par l'émétine a donné lieu au début, après la découverte de Rogers, en 1912, à des accidents variés : circulatoires, respiratoires, nerveux, et, au Congrès colonial de 1922, le Professeur Mattei a signalé des accidents cutanés consécutifs à l'emploi de l'émétine. N'ayant pas trouvé dans la littérature médicale de cas superposable à celui qui fait l'objet de cette communication, nous avons pensé qu'il présentait un certain intérêt.

Le sergent tirailleur annamite Nguyen duy Kien du 2e Régiment d'Infanterie coloniale, âgé de 32 ans, entre à l'Hôpital maritime de Brest le 10 juin 1931, pour « crise appendiculaire ». Il est admis dans le service chirurgical. Autant qu'on peut en juger, d'après les dires du malade qui parle mal le français, il aurait éprouvé le même jour vers 11 heures, après absorption de sulfate de soude, une douleur vive au creux épigastrique qui se serait rapidement étendue à tout l'abdomen. Depuis le début de la crise, il n'a pas émis de gaz et a présenté un vomissement bilieux, mais l'intensité de la douleur a augmenté. Le sergent geint, mais le faciès n'est pas angoissé ; $t = 36°6$, pouls $= 80$. L'abdomen très tendu dans la région sous-hépatique est plus souple dans l'hypocondre gauche

et les fosses iliaques. La sonorité exagérée à la percussion est étendue à tout l'abdomen mais beaucoup plus marquée dans le segment susmésocolique. Le cul-de-sac de Douglas est indolore. Un examen radioscopique confirme l'impression clinique d'obstruction par gaz. Le malade placé en position genu-ischiale émet des gaz et une sédation de la douleur s'ensuit. Un lavage d'estomac, une sonde rectale à demeure, des compresses chaudes, des injections de sulfate d'atropine, complètent le traitement. Après huit jours d'observation dans le service de chirurgie, le fonctionnement du tube digestif se rétablit progressivement mais, comme le malade présente des selles diarrhéiques, il est évacué dans notre service de médecine.

On ne note rien d'intéressant dans ses antécédents. Il dit n'avoir jamais eu ni paludisme, ni dysenterie. Marié, il a deux enfants bien portants. L'examen clinique montre une langue non saburrale, un abdomen souple, indolore. Les selles un peu pâteuses contiennent des amibes dysentériques et des œufs de trichocéphales. Le foie et la rate sont cliniquement normaux. Il en est de même des poumons et du cœur. Vernes = 5. La réaction de Meinicke est positive.

Le 22 juin, à 10 heures, on pratique une injection de chlorhydrate d'émétine (4 cg.) dans le tissu cellulaire de la face externe de la cuisse droite. A 16 heures le même jour, nouvelle injection d'émétine au même point. Le lendemain matin 23 juin, au cours de la visite, on constate une éruption zostériforme au voisinage du lieu d'injection, qui n'a pas été précédée de douleurs. Le 24 juin, apparition d'autres éléments épars, la plupart du type urticarien, quelques-uns vésiculeux, sur toute l'étendue de la face externe de la cuisse droite. On observe en outre deux petites plaques rouges, l'une sur la partie externe de la fesse droite, l'autre à la face postéro-externe du genou droit. Le 25 juin l'éruption zostériforme sur la face externe de la cuisse droite est typique, avec ses vésicules nettement groupées. Vers la racine de la cuisse on note cependant quelques éléments ortiés, non prurigineux. Il existe une adénite peu marquée, à la partie externe de la chaîne horizontale des ganglions superficiels de l'aine, légèrement douloureuse à l'exploration. L'éruption s'accompagnant de douleurs très minimes, nous n'avons pas pratiqué de ponction lombaire.

Les jours suivants, la dessiccation des vésicules se produit. Le malade quitte l'hôpital le 2 juillet avec quelques jours de repos et poursuit son traitement par le stovarsol à l'infirmerie de la caserne, sans autre incident.

En résumé, ce malade a présenté une éruption zostériforme dans le territoire du fémoro-cutané droit, ayant apparu 24 heures après deux injections sous-cutanées de chlorhydrate d'émétine dans cette région.

A cette époque, nous n'avions pas de zonas en traitement dans notre service et le sujet n'avait pas été en contact avec des malades atteints de varicelle. Aussi bien, l'apparition rapide de l'éruption zostériforme dans le territoire injecté ne saurait être attribuée à une cause autre qu'à l'émétine.

INJECTIONS INTRAVEINEUSES D'HUILE ET ÉOSINOPHILIE

Par V. LABERNADIE et Z. ANDRÉ

En 1934, J. ENGELBRETH-HOLM a constaté (1) de fortes éosinophilies après injections intraveineuses de corps gras. C'est ainsi que, sur 21 malades (non lépreux) ayant reçu par cette voie un mélange d'esters éthyliques de divers acides gras de chaulmoogra, 20 ont réagi par une augmentation considérable du nombre des éosinophilies passant de 0-3 à 10-25 sur 100, alors que cette réaction ne se produit pas après injections sous-cutanées ou intra-musculaires du même produit, ou des diverses préparations à base d'huile de chaulmoogra.

Expérimentant sur des lapins, l'auteur constate des frais analogues suivant les voies d'introduction de ces esters. Injectant dans leurs veines de l'huile de foie de morue ou de la paraffine liquide, il constate la même réaction éosinophilique et la considère, après sacrifiement des animaux, comme provoquée par les infarctus pulmonaires confluents, constatés (irritation de la plèvre voisine et réflexe parasympathique ?).

*
* *

Les observations faites dans l'Inde française où, depuis plusieurs années, l'on injecte couramment aux lépreux par voie intraveineuse de l'huile de Chaulmoogra pure, neutralisée, ne concordent pas avec les observations publiées par J. ENGELBRETH-HOLM sur ces violentes réactions d'éosinophilie.

Voici, par exemple, le résumé de formules leucocytaires chiffrées, en janvier 1938, sur 99 lépreux adultes en traitement endoveineux à Pondichéry :

Leucocytes éosinophiles o/o :	0	sur	42	malades.
	1	»	16	»
	2	»	13	»
	3	»	13	»
	4	»	11	»
	5	»	1	»
	6	»	3	»

(1) Eosinophilie après injection intraveineuse d'huile. *Klinische Wochenschrift*, t. XIII, n° 45, 10 nov. 1934.

Sur ces 99 malades, 26 avaient reçu moins de 25 inj. intraveineuses.

9	»	plus de	25	»
38	»	»	50	»
17	»	»	100	»
8	»	»	150	»
2	»	»	200	»

Les 15 malades présentant plus de 3 éosinophiles p. 100 avaient reçu le nombre d'injections suivant :

Eosinophiles o/o : 4 = 1, 4, 5, 6, 26, 29, 32, 51, 74, 74, 79.
5 = 132.
6 = 10, 59, 152.

*
* *

Les pourcentages ci-dessus concordent avec l'aspect général des très nombreuses formules leucocytaires exécutées systématiquement à l'Hôpital de Pondichéry sur les malades internes ou externes, lépreux ou non, mais tous porteurs d'helminthes intestinaux et ne présentant une éosinophilie légère que dans 10 à 15 o/o des cas, contrairement à l'opinion classique.

Les injections intraveineuses d'huile de Chaulmoogra (*Hydnocarpus wightiana*), pure, neutralisée, ne modifient donc pas la formule leucocytaire des malades ainsi traités, comme cela a pu être observé avec des mélanges d'esters éthyliques, l'huile de foie de morue ou la paraffine liquide.

Si l'éosinophilie signalée par Engelbreth-Holm est due à des infarctus pulmonaires, on s'explique facilement son absence à Pondichéry. La neutralité, la fluidité de l'huile employée ne peuvent léser le poumon comme le font l'huile de foie de morue et l'huile de paraffine et, ce qui l'indique bien, c'est la tolérance parfaite montrée par les malades soit au moment de l'injection (absence complète de toux), soit dans la suite des jours, où l'auscultation, la radiographie, les signes généraux concordent pour indiquer un état pulmonaire complètement normal.

MÉMOIRES

SUR LE TYPHUS EXANTHÉMATIQUE DE CHANGHAI (CONCESSION FRANÇAISE)

Par J. RAYNAL

Dans une note préliminaire sur le typhus exanthématique à Changhaï (1), nous avons succinctement envisagé l'aspect que revêtait localement cette affection et, tout en déplorant de n'avoir pu encore isoler son virus, nous étions amené à conclure qu'elle se manifestait sous forme de cas sporadiques pendant les mois froids de l'année; ces cas, débutant en décembre, précédaient puis accompagnaient au printemps la petite poussée épidémique annuelle de fièvre récurrente. Ces conclusions, ainsi que la présomption de pouvoir considérer la maladie d'ores et déjà, comme un typhus exanthématique vrai transmis par les poux, nous semblaient logiquement découler des constatations tant épidémiologiques que cliniques et de laboratoire que nous avions été amené à faire pendant plus de deux ans de séjour.

Depuis la parution de cette note rédigée fin janvier 1938, sont survenus trois faits importants nouveaux nous ayant permis d'acquérir de nouvelles observations sur le problème du typhus exanthématique de Changhaï. Ce sont :

1° Une poussée épidémique survenue depuis le début de mars dans la Concession Française ;

2° L'isolement du virus à partir de deux malades;

3° L'isolement du virus chez les rongeurs commensaux de l'homme.

I. — Situation épidémique

Avant d'aborder ces différents points, il convient d'envisager sommairement la situation anormale que les récents évènements ont créée dans les Concessions de Changhaï.

Au lendemain des hostilités sino-japonaises qui s'étaient déroulées en bordure de la Concession Française, la situation sanitaire

(1) J. Raynal. Note préliminaire sur le typhus exanthématique à Changhaï (Concession Française). *Bulletins de la Société de Pathologie Exotique*, t. XXXI, n° 4, 1938, p. 256.

de cette dernière donnait légitimement quelques appréhensions pour l'avenir car, depuis août 1937, des centaines de milliers de réfugiés étaient venus chercher asile sur son territoire, portant à un million d'âmes une population normale de cinq cent mille habitants. Si certains réfugiés aisés arrivèrent à se loger par eux-mêmes, en encombrant les quartiers chinois déjà surpeuplés, la grande majorité des autres restèrent à la charge des Sociétés de secours et d'assistance; ils purent être finalement canalisés et parqués sur quelques terrains disponibles où furent érigées en toute hâte des constructions provisoires, véritables caravansérails où ils vivaient entassés. Aux réfugiés civils, il fallait ajouter encore les quelques dizaines de milliers de soldats chinois, neutralisés par la police au moment où ils franchissaient les limites de la Concession et gardés dans des camps de concentration.

Bien que le théâtre des opérations militaires se soit éloigné de Changhaï, les choses en sont restées au même point. Les Japonais occupant militairement le pays n'ont pas autorisé ou très difficilement le retour des réfugiés dans leurs foyers à l'arrière de leur front de combat. Les Chinois, d'ailleurs, ont peu manifesté le désir de retourner dans leurs quartiers ou vers des régions en partie dévastées et le petit nombre de ceux qui obtinrent des autorisations était aussitôt remplacé par d'autres attirés par la prime du secours et de l'abri assurés.

La Concession Française de Changhaï, tout comme d'ailleurs sa voisine la Concession Internationale, constitue depuis plus de huit mois un véritable « vase-clos » où l'encombrement, la promiscuité et la misère, facteurs éminemment favorables à l'éclosion des épidémies, ont créé des problèmes d'hygiène, de prophylaxie et d'assistance urbaines en partie insolubles tant qu'il n'y aura pas une large décongestion.

Aussi n'est-il pas étonnant qu'après la vague de choléra épidémique qui a sévi en septembre-octobre, des affections à tendance épidémique hivernale telles que la diphtérie et la méningite cérébro-spinale aient apparu sous forme de très nombreux cas depuis le mois de décembre 1937.

Dès le début du mois de mars, le typhus exanthématique s'est mis de la partie, sévissant plus particulièrement dans certains milieux miséreux et dans le contingent de la police française.

Les chiffres des demandes mensuelles pour réactions de Weil et Félix et leurs résultats, enregistrés par l'Institut Pasteur, donnent une idée de l'extension de la maladie, surtout si on les compare à ceux que nous avons donnés dans notre précédente note et qui avaient trait à deux années consécutives :

En janvier 1938 : 2 demandes : 1 résultat positif.

En février 1938 : 6 demandes : 3 résultats positifs.

En mars 1938 : 24 demandes : 15 résultats positifs.

Du 1er avril au 8 mai inclus : 144 demandes : 66 résultats positifs (1).

Le nombre des cas positifs ainsi dépistés constitue un seuil certainement très bas par rapport au nombre réel des malades atteints, pendant la période envisagée et sur la Concession Française, de typhus exanthématique : dans les milieux chinois, nombreux sont en effet ceux qui ne reçoivent pas la confirmation du laboratoire, soit du fait de la carence du médecin empirique chinois à la demander, soit que, malgré tout le soin apporté au dépistage et à la déclaration des cas, nul médecin n'ait visité le malade, soit que ce dernier ait été emporté par la maladie avant la période où la réaction de Weil et Félix pourrait répondre affirmativement.

Dans les cas que nous avons eu l'occasion d'examiner, dans la grande majorité de ceux qui nous ont été rapportés par les médecins traitants, l'aspect clinique de l'affection était toujours superposable : début assez brusque, fièvre en plateau durant 8 à 10 jours, éruption typique survenant vers le 5e ou 6e jour, torpeur accusée, urémie élevée dans de nombreux cas lorsqu'elle était recherchée.

L'exanthème ne semble pas s'être toujours manifesté sous une forme très floride mais les malades qui n'ont pas présenté d'exanthème ont été l'exception, tout au moins pour les cas qui furent hospitalisés.

La mortalité ne paraît pas avoir été très forte. En ce qui concerne les malades hospitalisés, sur 22 malades entrés jusqu'au 25 avril au Pavillon d'Isolement de l'Hôpital Sainte-Marie, il y eut seulement 3 décès (docteur Velliot). Par ailleurs, il ne semble pas qu'il y ait eu une mortalité véritablement anormale chez les miséreux de la rue.

Si l'on peut parler d'épidémie, l'impression générale semble cependant jusqu'ici qu'elle soit peu massive et peu sévère : quelques centaines de cas environ pour une population aussi dense que celle qui vit sur la Concession Française; 10 à 20 0/0 de mortalité au maximum. Il semble aussi que l'on ait affaire à des îlots contagieux disséminés.

Bien que l'affection, pour des raisons encore peu élucidées, peut-être d'ordre climatérique, n'ait pas tendance à diffuser largement, il semble néanmoins que tant du point de vue clinique que sérologique, nous puissions la situer dans le cadre du typhus exanthé-

(1) Les agglutinations, jugées valables à partir du 1/200 ont presque toutes été positives au moins au 1/400 avec trois souches de *Proteus* OX_{19} utilisées concurremment dans chaque cas. Seule la souche XK (Kingsbury) n'a jamais agglutiné à partir du 1/100.

matique dit « historique » si tant est qu'on soit en droit d'établir des barrières entre les différents types de typhus exanthématique.

Cette opinion en serait encore fortifiée par le fait de la grande abondance de poux trouvés dans les vêtements de l'entourage des malades ou dans ceux des collectivités suspectes soumises à l'épouillage et à la désinfection par les Services d'Hygiène de la Concession.

II. — Recherches expérimentales

Isolement du virus sur cobayes à partir des malades.

Un élevage de cobayes peu important, la difficulté de nous procurer ces animaux sur place depuis quelques mois, nous ont obligé à beaucoup de prudence dans la recherche du virus à partir des premiers cas humains. La concomitance de nombreuses affections locales dont la grippe, les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes rendait difficile un diagnostic précis avant l'apparition de l'exanthème chez les européens. Pour les malades chinois, ils furent dans la grande majorité amenés à l'hôpital au moment où l'éruption était déjà apparue depuis plusieurs jours et souvent même au moment de la défervescence de leur courbe fébrile. Si dans ces cas le diagnostic par la séro-agglutination était aisé, il n'en était pas de même de la recherche du test expérimental chez le cobaye par injection intrapéritonéale de sang.

Dès le 13 mars 1938 nous étions alerté par le docteur Buquet pour un militaire qui était subitement tombé malade 4 jours auparavant, à faciès vultueux, en état de torpeur assez accentué et chez lequel la température plafonnait aux environs de 40° C. Des frottis de sang n'avaient pas décelé de parasites sanguins. En plus de l'hémoculture demandée, négative par la suite, nous injections par voie intrapéritonéale à deux cobayes, 4 à 5 cm³ du sang du malade. Celui-ci présenta les jours suivants une éruption typique; plateau thermique entre 39 et 40° C. pendant 12 jours; surdité et parotidite pendant la convalescence; guérison. Malgré la netteté du cas, à réaction de Weil et Félix très positive, les animaux restèrent indemnes. Le passage, au 17e jour après l'inoculation du cerveau de l'un d'eux à deux nouveaux cobayes ne révéla pas de typhus inapparent.

Par contre, chez deux malades ayant un tableau clinique aussi net et une réaction de Weil et Felix positive au cours de leur hospitalisation au Pavillon d'Isolement, nous fûmes assez heureux pour isoler, en opérant dans les mêmes conditions que précédemment, deux virus humains actuellement à l'étude :

1° le virus *Le Berre* isolé au 4e jour de sa maladie chez un français actuellement guéri ;

2° le virus *Ou Yu Zing* isolé au 6e ou 7e jour de sa maladie chez un chinois décédé 2 jours après le prélèvement.

Ces deux virus ont déjà fait l'objet le premier de trois passages, le second de deux passages de cerveau à péritoine de cobaye, depuis le 12 avril, date où ils ont été isolés.

Dans les deux cas, les cobayes primo-inoculés ont fait une réaction thermique typique débutant du 9e au 10e jour après l'inoculation.

Dans les deux cas cette réaction thermique s'est accompagnée d'une réaction scrotale très nette, aussi nette que celle que nous avions l'habitude de voir macroscopiquement chez nos cobayes primo-inoculés de virus guatémaltèque en 1930-1931 (1).

A l'autopsie des animaux sacrifiés pour passage, les vaginales étaient ecchymotiques et des frottis des tuniques externes ont permis de déceler la présence de bâtonnets et de granules assimilables à des *Rickettsia* et électivement colorés en bleu azur par la méthode de Castaneda modifiée par Lépine (2).

Isolement de deux virus sur cobayes à partir de « Mus rattus ».

L'isolement de virus typhiques chez les muridés de Changhaï a précédé l'isolement du virus du typhus exanthématique chez l'homme.

Vers le milieu du mois de mars 1938, nous avions demandé à la Direction de l'Hygiène et de l'Assistance de la Concession Française (3) de nous envoyer, au cours de leurs opérations de dératisation, des rats autant que possible vivants, et nous insistions pour obtenir des animaux capturés dans un poste de police (poste Mallet) où précisément plusieurs cas de typhus exanthématique confirmé s'étaient déclarés : aucun rat ne put être capturé dans l'immeuble ou ses alentours pendant la deuxième quinzaine de mars et les premières semaines d'avril.

1° *Virus « Conty ».* — Cependant, le 21 mars, nous recevions

(1) J. Raynal. Le typhus exanthématique guatémaltèque doit être identifié au typhus exanthématique mexicain. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, t. XXV, n° 1, 13 janvier 1932, pp. 49-58.

(2) P. Lépine. Simplification de la méthode de Castaneda pour la coloration élective des *Rickettsia. C. R. Soc. de Biol.*, t. CXII, 1933, pp. 17-19.

(3) Nous tenons à remercier le docteur Y. Palud, Directeur des Services d'Hygiène, de l'obligeance qu'il a mise à collaborer avec nous par tous les envois de rats qu'il nous a faits.

du Service d'Hygiène, deux *Mus rattus* capturés dans une maison chinoise de la route Conty.

Le cerveau broyé et émulsionné en eau physiologique de ces deux rats fut inoculé par voie péritonéale à deux cobayes. Un seul des animaux présenta le 12e jour suivant une élévation de température qui persista quelques jours ; le 5e jour il avait encore 40°2 et il fut sacrifié pour passage.

Cette réaction thermique s'était accompagnée dès son début d'un œdème inflammatoire scrotal caractéristique.

A l'autopsie, les vaginales des deux côtés étaient ecchymotiques.

A partir du cerveau de ce cobaye, deux passages ont déjà été réalisés de cerveau à péritoine. Le virus appelé virus *Conty* est en cours d'étude.

2° *Virus « Montmorand »*. — Le 2 avril 1938, deux nouveaux *Mus rattus* nous parvenaient, provenant d'un atelier de vannerie, rue Brenier de Montmorand, proche de la route Conty.

Deux cobayes inoculés dans les mêmes conditions que précédemment ont réagi spécifiquement, l'un du 9e au 10e jour, l'autre le 12e jour après l'inoculation. Ils présentaient tous deux une réaction scrotale accentuée. Les vaginales du cobaye sacrifié pour passage étaient particulièrement riches en suffusions sanguines et sur frottis accusaient la présence de nombreuses *Rickettsia*. Ce virus, appelé virus *Montmorand* en est à son troisième passage de cerveau à péritoine de cobaye sans que jusqu'ici sa virulence paraisse s'affaiblir.

3° *Autres séries d'expériences*. — Un troisième lot de quatre rats, tous *Mus rattus*, en provenance de la rue du Marché ou de ses environs ont fait l'objet d'une nouvelle recherche de virus murin. Enfin un *Mus rattus*, envoyé à la même date a été inoculé (toujours par cerveau émulsionné) séparément en raison du quartier plus éloigné d'où il nous parvenait.

Ces dernières recherches, datant du 28 avril sont trop récentes pour donner déjà une indication précise. Nous pensons cependant nous enrichir d'un virus *Marché*, un des cobayes inoculés dans la troisième expérience présentant au 10e jour 40°5 de température et une réaction scrotale.

Nous n'insisterons pas sur ces virus tant humains que murins qui en sont à leurs premiers passages et dont une étude plus approfondie fera sans doute l'objet d'une communication ultérieure.

Disons toutefois que dans tous les cas, les cobayes au moment de leurs accès fébriles ou de leur plateau thermique furent examinés plusieurs fois au point de vue sanguin (frottis) ; au cours des passages le sang du cœur des animaux sacrifiés fut toujours ensemencé.

Des résultats toujours négatifs nous permettent d'éliminer toute interférence de maladies intercurrentes.

De plus, toujours chez les animaux sacrifiés, la plupart des frottis de vaginale, dans les cas où une réaction scrotale nette accompagnait la réaction thermique, ont montré en plus ou moins grande abondance la présence de *Rickettsia* par la coloration élective de CASTANEDA-LEPINE.

Jusqu'ici, au cours de nos recherches, 39 cobayes mâles ont été inoculés dont 12 ont été sacrifiés pour passages des virus.

III. — CONCLUSIONS

1° Tandis que les années précédentes on n'avait enregistré que des cas sporadiques assez rares en hiver et au printemps, à la fin du mois de février 1938, des cas de typhus exanthématique ont apparu en plus grand nombre sur la Concession Française de Changhaï.

2° Le nombre des cas a augmenté progressivement en mars et en avril, mais, eu égard aux conditions très défavorables dans lesquelles se trouve actuellement la Concession vis-à-vis des génies épidémiques locaux, l'extension de cette vague épidémique paraît cependant assez limitée.

3° Le virus du typhus exanthématique local a été isolé dans deux circonstances à partir de cas humains dans les premiers jours de la maladie. Le virus *Le Berre* et le virus *Ou Yu Zing* sont actuellement étudiés et entretenus au laboratoire. Ces deux virus donnaient chez les cobayes primo-inoculés une réaction scrotale typique.

4° Chez les rongeurs commensaux de l'homme *Mus rattus* capturés dans un quartier chinois très populeux, deux virus typhiques ont été isolés qui, au premier abord, ne semblent pas différer, expérimentalement des virus humains précédents.

Ces virus *Conty* et *Montmorand* sont eux aussi actuellement à l'étude.

5° Deux faits sont à noter : d'une part, la difficulté de capturer des rats dans les divers quartiers de la ville pendant la période envisagée, comme si la gent murine avait momentanément disparu ; et, d'autre part, le résultat constamment positif des recherches, pourtant peu nombreuses, de virus typhiques chez les rats.

Y a-t-il eu épizootie murine précédant la vague épidémique humaine et y a-t-il une relation entre les deux ? C'est une impression qu'il serait difficile de prouver.

Par ailleurs, il semble bien que, chez l'homme, on ait eu affaire à un typhus exanthématique authentique transmis par les poux, sans qu'il soit permis cependant d'éliminer la coexistence possible

de cas de typhus murin pratiquement indissociables, si l'on admet qu'il s'agit de deux maladies différentes.

6° Les résultats que de nombreux auteurs ont rapportés avant nous nous font légitimement douter que l'expérimentation et les épreuves d'immunité croisée nous permettent de préjuger une relation possible ou une différence accusée entre les virus trouvés chez les rats et les virus de la maladie humaine.

Nous nous proposons néanmoins de pousser aussi loin que possible nos observations expérimentales sur les souches de virus isolées à Changhaï.

Institut Pasteur de Changhaï.

Discussion.

M. P. Giroud. — Autant que l'on puisse conclure des constatations premières faites par M. Raynal, l'auteur a pu mettre en évidence, tant chez l'homme que chez le rat, des virus provoquant une réaction scrotale chez le cobaye. Les réactions d'immunité vis-à-vis de divers virus, la constance de l'évolution de l'infection au cours des passages permettront l'identification de ces souches.

IDENTIFICATION DU BACILLE PESTEUX PAR L'INOCULATION AU COBAYE DES SÉROSITÉS DE PONCTIONS DILUÉES DANS L'EAU SALÉE

(à propos des remarques formulées par M. Broquet)

Par G. GIRARD

Lors de la présentation à la Société d'un mémoire dont l'objet est rappelé par le titre de cette communication (1937, n° 3, mars, pp. 240-251) M. Broquet, tout en reconnaissant les avantages de la technique que nous préconisions, nous suggérait, dans le but d'en augmenter le rendement, de refaire des essais en nous inspirant de son procédé qui consiste à inoculer les produits suspects dans la cuisse du cobaye et non sur la peau rasée. M. Broquet avait en effet été frappé, à la lecture de nos protocoles expérimentaux, de quelques anomalies ne s'expliquant guère que par la défaillance de la méthode d'Albrecht et Ghon.

Accédant au désir de notre collègue, nous avons tenu à réaliser de nouvelles expériences dont nous rapportons aujourd'hui les

résultats, envisagés essentiellement du point de vue pratique, le seul auquel nous nous sommes placé.

Tout d'abord, afin de dissiper toute équivoque, nous dirons que nous sommes en plein accord avec M. Broquet lorsqu'il avance que le cobaye répond plus rapidement à l'inoculation intramusculaire qu'à l'inoculation cutanée, sur la peau rasée. Nous en avons eu maintes preuves avec des cultures ; nous ajouterions même que la voie péritonéale constitue la méthode de choix, car elle entraîne la mort de l'animal parfois en moins de 48 heures, avec des germes de virulence moyenne. Mais le procédé d'Albrecht et Ghon a une indication précise, nettement définie par ces auteurs : avec des produits suspects, souillés de germes de putréfaction, il permet d'isoler le b. de Yersin en neutralisant l'action des microbes associés qui, par les autres voies, risqueraient de provoquer une infection putride, rapidement mortelle, excluant toute possibilité de déceler un bacille pesteux éventuellement contenu dans le matériel inoculé. Comme les circonstances du dépistage de la peste à Madagascar ne nous mettent qu'exceptionnellement en mesure d'opérer sur du matériel frais, nous avons presque exclusivement appliqué le procédé d'A. et G. dont une longue pratique nous a démontré l'intérêt et la valeur. Nous n'avons jamais pensé ni prétendu que sa sensibilité l'emportait sur les autres modes d'inoculation.

Toutefois, si l'on se reporte à nos travaux, on y lira que nous effectuons nos passages sur la peau non seulement rasée, mais encore *excoriée*, de sorte que les inoculations sont plutôt intracutanées que cutanées, comme nous le fit souvent remarquer M. Dujardin-Beaumetz pendant nos séjours dans son laboratoire. Peut-être réduisons-nous ainsi les défaillances que signalent A et G. et que M. Broquet rappelle, en les chiffrant autour de 10 0/0. Faut-il encore s'entendre sur l'état du matériel qui conduit à ces échecs et dont le degré de putréfaction est le facteur primordial. Pour notre part, nous n'avons jamais enregistré d'insuccès avec des sérosités prélevées chez des pesteux vivants (bubons ou crachats) ou sur des cadavres ponctionnés rapidement après la mort, attribuable sans discussion à la peste, comme il est possible de le faire dans les formations sanitaires de Tananarive, hôpitaux ou lazarets.

S'il est incontestable que l'évolution de la peste chez le cobaye est moins rapide quand l'inoculation est faite sur peau rasée, cet inconvénient est amplement compensé par une symptomatologie qui autorise dans la majorité des cas à formuler une réponse sans attendre la mort de l'animal. L'apparition dans le délai de 1 à 4 jours d'une adénite satellite du territoire inoculé, accompagnée ou non de charbon, a pour nous une valeur pathognomonique en

pays d'endémo-épidémie pesteuse. La mélioidiose, la pseudo-tuberculose, la tularémie pourraient seules prêter à confusion en provoquant une lésion identique ; la ponction de cette adénite ramène une sérosité dans laquelle le b. pesteux est très facilement mis en évidence sur frottis : sa morphologie, son abondance surtout, ne laissent subsister aucun doute sur leur nature. L'autopsie confirmera dans les jours suivants le diagnostic en révélant comme signe essentiel une rate grosse, rouge, granitée, fourmillant de bacilles que l'hémoculture à 20-25° permet d'obtenir aisément en culture pure.

Par contre, l'inoculation sous la peau de sérosités cadavériques, suspectes, plus ou moins riches en microbes associés, est suivie d'une tuméfaction locale qui n'a aucun caractère spécifique. La mort du cobaye survient parfois en 24 heures et les constatations d'autopsie (aspect de la rate morphologie des germes sur les frottis d'organes) sont des plus banales. Les tubes de culture du sang du cœur sont rapidement envahis, même à basse température, de bacilles du type FRIEDLANDER et l'on n'a de chance d'isoler le b. pesteux qu'en pratiquant un deuxième passage avec la rate de l'animal, cette fois sur peau rasée. Un troisième passage peut être nécessaire pour l'avoir à l'état de pureté.

Il faut donc en définitive en revenir au procédé d'A. et G. Avec du matériel peu ou point souillé, le résultat serait évidemment acquis d'emblée.

M. BROQUET nous fait avec juste raison observer que la voie sous-cutanée est la seule qu'il ait employée et préconisée avec le matériel conservé dans son milieu glycériné, et que toute comparaison de son procédé avec un autre devrait comporter sa technique. Cependant, c'est moins une échelle de sensibilité que nous avons cherché à établir entre deux procédés qu'une base de départ précise pour juger des possibilités d'étendre à des régions éloignées une technique des plus simples qui, à Tananarive, nous avait donné satisfaction. Puisque par nécessité nous étions contraint de nous limiter à la méthode d'A. et G. nous ne pouvions trouver de meilleur élément de comparaison qu'en suivant une technique identique avec du matériel que nous savions conserver dans des conditions favorables au maintien de la vitalité et de la virulence du b. pesteux. Telle est la raison qui nous a incité à expérimenter sur des organes de cobayes pesteux immergés dans le milieu BROQUET.

Que le procédé original de notre collègue lequel comporte le prélèvement d'un ganglion, soit le meilleur, nous n'en doutons pas ; la pratique que nous en avons, avec des fragments de foie et de poumon, à défaut de ganglion, nous permet de dire les services qu'il nous a rendus pendant des années à Madagascar. C'est parce que nous l'avons jugé difficilement applicable au dépistage *systéma-*

tique de la peste dans la brousse que nous avons dû recourir à une méthode d'exécution plus simple, susceptible d'être mise en œuvre partout où le perfectionnement de ce dépistage, limité jusqu'alors aux examens de frottis, s'imposerait.

Nous en tenant par conséquent au principe de notre méthode, pouvons-nous en améliorer le rendement d'après les suggestions de M. Bboquet.

Nous nous sommes donc demandé :

1° Ce que donne pratiquement l'inoculation sous la peau comparée à la scarification dans les cas où les opérations de prélèvement sur le cadavre et les épreuves sur l'animal ne sont effectuées qu'après un certain retard.

2° S'il y a avantage à substituer pour les dilutions de sérosité le milieu Broquet à l'eau physiologique.

I

Une expérience préliminaire a montré, comme il fallait s'y attendre, la supériorité de l'inoculation sous-cutanée :

Des ponctions sont faites dans le foie du cobaye mort de peste aiguë 2 heures plus tôt. Les sérosités sont chacune émulsionnées dans une ampoule renfermant 2 cm³ d'eau salée ; nous en préparons ainsi 4 qui sont gardées à la température du laboratoire 18 — 22°. Tous les deux jours, le contenu d'une ampoule est inoculé, moitié dans la cuisse d'un cobaye, moitié par friction sur la peau rasée et excoriée d'un second animal au niveau du flanc. L'expérience porte donc sur 8 jours,

Résultats (R = peau rasée. C = sous-cutanée).

Durée de conservation :

2 jours. . .	R. . .	Mort après 4 jours
	C. . .	» 3 »
4 jours. . .	R. . .	Reste indemne
	C. . .	Mort après 9 jours
6 jours. . .	R. . .	Mort après 4 jours
	C. . .	» 3 »
8 jours. . .	R. . .	» 3 jours 1/2
	C. . .	» 3 »

On retrouve dans ce protocole l'anomalie déjà remarquée par M. Broquet : une émulsion de 4 jours moins virulente que celles de 6 et 8 jours. La durée exceptionnellement longue de l'évolution de la peste, chez le cobaye inoculé sous la peau, nous en fournit l'explication : les ponctions ramènent un nombre variable de germes,

certaines peuvent être presque blanches ; l'inoculation sous la peau se manifeste alors plus sensible que la voie cutanée.

Comme il s'agissait de produits sensiblement purs à l'origine, le diagnostic de peste fut évident à l'autopsie de *tous* les cobayes morts au cours de cette expérience.

Appliquant ce double mode d'inoculation au dépistage de la peste humaine, nous avons spécialement effectué entre octobre 1937 et février 1938 (saison chaude) 47 opérations dans des cas reconnus positifs, suspects, négatifs, à l'examen des frottis.

39 résultats furent concordants : 20 positifs, 19 négatifs.

Les 19 négatifs le furent d'emblée, sans hésitation possible, par le procédé d'A. et G. (absence d'adénite et de charbon).

Avec l'injection dans la cuisse, 4 animaux succombèrent des suites d'une infection à b. du type Friedlander, 2 en 24 heures, 2 en 48 heures ; l'hémoculture, le passage de la rate sur peau excoriée d'un troisième cobaye ne permirent pas d'identifier un b. pesteux.

Ces incidents ont été constatés avec des sérosités prélevées 12-3-6-18 heures après le décès et inoculées après 10-14-5-5 jours.

Les 20 résultats positifs furent aussi immédiatement acquis par la peau rasée (adénite caractéristique).

Sur 14 animaux seulement, la réponse fut décisive d'emblée avec l'injection sous-cutanée. Dans six cas où la mort du cobaye survint en 3-3-3-3-2-2 jours, nous dûmes recourir à un second passage pour identifier le bacille de Yersin, les constatations faites après autopsie ne permettant pas d'autre conclusion que celle d'infection putride.

Le temps moyen de survie, compté à partir de l'inoculation fut de 6 jours par peau rasée (limites extrêmes 2 et 18 jours) de 4 jours par voie sous-cutanée (limites 2 et 10 jours).

Trois fois l'animal mourut plus rapidement avec le premier procédé qu'avec le second. Dix-sept fois ce fut l'inverse.

Les 20 cas de peste identifiés se classent comme suit ;

19 humains. . .	9 buboniques, 7 septicémiques, 3 pulmonaires.
1 murin . . .	en partant du foie lui-même et non du produit de ponction.

Les 8 résultats discordants sont des plus instructifs.

Cinq sont au bénéfice de l'inoculation sous-cutanée (C) Groupe A.

Trois sont au bénéfice de l'inoculation sur peau rasée (R) Groupe B.

(abrév. : mort = +. Survie = o).

Groupe A

1° Suspicion de peste pulmonaire. R = o. C = + en 5 jours : Infection putride ? Passage rate R = + en 6 j. ; inf. putr. ? 2e passage rate R = + en 7 j. : *peste* 3e passage R = + en 5 j. : *peste*.

2° Susp. p. pulmon. R = o. C = + en 24 h. : inf. putr. ? Passage rate = o. Passage culture type Friedlander R = + en 5 j. : *peste*.

3° Susp. p. buboniq. Bubon suppuré. R = o. C = + en 6 j. : inf. putr. ? Passage rate R = + en 3 j. : *peste*.

4° Susp. p. buboniq. R = o. C = + en 6 j. : inf. putr. ? Passage rate R = + en 5 j. : *peste* 2e passage R = + en 5 j. : *peste*.

5° Susp. p. septicémiq. R = o. C = + 2 j. : inf. putr. ? Passage R : + en 5 j. : *peste*.

Groupe B

1° P. pulmon. certaine. R = + en 2 j. : *peste* ? Passage rate R = + en 8 j. : *peste*. C = + 24 h. : inf. putr. Passage rate R = o.

2° Susp. p. buboniq. R = + en 8 j. : *peste*. C = + en 24 h. : inf. putr. ? Passage rate R = o.

3° Susp. p. buboniq. R = + en 6 j. : *peste*. C = + en 2 j. : inf. putr. ? Passage rate R = o.

A l'exception de deux cas que nous savions être négatifs et qui sont rapportés plus haut, où nous avons intentionnellement différé les inoculations jusqu'à 10 et 14 jours, toutes les opérations ont été effectuées aussitôt réception du matériel ; celui-ci fut prélevé, d'après la mention des feuilles de renseignements, de 1 à 30 heures après le décès ; le délai d'expédition au laboratoire a oscillé dans les limites de 6 heures à 5 jours.

En résumé, ces expériences confirment l'opinion que nous avions déjà sur la grande valeur du procédé d'A. et G. appliqué à l'identification du b. pesteux au départ de prélèvements de sérosités diluées dans l'eau salée. L'inoculation sous-cutanée, généralement, mais pas toujours, plus sensible dans les conditions où nous intervenons, ne dispense pas d'y avoir recours en maintes occasions, d'où retard dans les réponses, consommation supplémentaire d'animaux.

Soulignons qu'il y aura toutefois avantage à mettre en œuvre *parallèlement* les deux procédés dans les circonstances où l'on aura quelque motif de soupçonner la peste, alors que tout renseignement d'ordre clinique et épidémiologique fera défaut et surtout que le matériel n'arrivera au laboratoire qu'après un retard appréciable.

Cette considération ne saurait justifier une modification de la pratique que nous avons systématiquement préconisée et adoptée à Tananarive.

II

Le milieu Broquet qui permet la conservation de la vitalité du b. pesteux à l'*intérieur* des ganglions et des fragments d'organes pouvait-il remplacer avec avantage l'eau salée pour la dilution des sérosités de ponction ?

L'expérience a répondu par la négative.

Une rate de cobaye mort de peste aiguë est broyée avec du sable de façon à obtenir, après addition d'un peu d'eau salée, une émulsion homogène très épaisse.

Dans deux flaçons de 30 cm³ contenant l'un de l'eau salée, l'autre du milieu Broquet, on laisse tomber dix gouttes de cette émulsion. On a ainsi un matériel très riche en bacilles pesteux et identique de part et d'autre. Conservation à la température du laboratoire 18-22°. On procède aux inoculations d'après les modalités précédemment exposées. Leurs résultats s'inscrivent comme suit :

(abrév. S = eau salée. B = milieu Broquet).

Durée de conservation :

2 jours.	S.	R.	Mort en 3 jours
		C.	» 2 »
	B.	R.	» 4 »
		C.	» 4 »
4 jours.	S.	R.	» 7 »
		C.	» 3 »
	B.	R.	» 7 »
		C.	» 4 »
6 jours.	S.	R.	» 6 »
		C.	» 3 »
	B.	R.	» 7 »
		C.	Abcès local. Survit (1)
8 jours.	S.	R.	Mort en 4 jours
		C.	» 4 »
	B.	R.	Aucune lésion. Survit.
		C.	Mort en 7 jours
10 jours.	S.	R.	» 4 »
		C.	» 4 »
	B.	R.	Aucune lésion. Survit.
		C.	» »
16 jours.	S.	C.	Mort en 3 jours
	B.	C.	Aucune lésion. Survit.
30 jours.	S.	C.	Mort en 4 jours
	B.	C.	Aucune lésion. Survit.

(1) Notons que l'anomalie remarquée par M. Broquet avec le procédé d'A. et G. s'est reproduite avec l'injection sous la peau. L'émulsion de 8 jours a tué l'animal, alors que celle de 6 jours n'a provoqué qu'une lésion banale. Il s'agissait cependant de la même émulsion. Les cobayes ne sont peut-être pas tous réceptifs au même degré.

En résumé, après 10 jours de conservation, il n'est plus possible de trouver de bacille pesteux virulent dans l'émulsion faite avec le liquide de BROQUET, malgré sa richesse initiale en germes. La dose uniforme inoculée sous la peau a été, avec les deux émulsions, de 1/2 cm^3.

Nous n'avons pas jugé utile de rechercher la virulence des émulsions après 16 et 30 jours par le procédé d'A. et G. Les deux résultats positifs obtenus par l'injection sous-cutanée de l'émulsion en eau salée témoignent que les bacilles s'y étaient parfaitement conservés.

Tous les cobayes qui ont survécu ont été sacrifiés 20 jours après l'épreuve. Aucun n'avait la moindre lésion.

L'expérience comportait encore une série d'inoculations faites avec une émulsion de la même rate pesteuse dans un milieu analogue au BROQUET, pour sa teneur en glycérine, mais dans lequel le carbonate de chaux était remplacé par des solutions tampon de phosphates disodique et monopotassique, à pH 7, inspiré de la formule adoptée à l'Institut Pasteur pour la conservation des moelles rabiques. Ce milieu se révéla inférieur à l'eau salée.

Ces constatations, à vrai dire, n'ont pas lieu de nous surprendre ; elles ne diminuent en rien la valeur du procédé original de BROQUET, qui vise uniquement à maintenir la vitalité et la virulence du b. pesteux au sein d'un tissu consistant (ganglion, rate, foie). L'action antiseptique de la glycérine est en grande partie atténuée par la fixation partielle que réalise ce produit ; au centre du fragment ayant ainsi conservé sa fermeté, les b. pesteux sont préservés de son contact, sa diffusion était réduite avec la solution à 20 o/o préconisée par M. BROQUET. Il suffit de se reporter au mémoire de notre collègue pour y voir que des taux en glycérine plus faibles ou plus élevés ne lui ont pas donné des résultats aussi satisfaisants : sa préoccupation a été d'arriver à un équilibre tel que l'effet utile de la glycérine prédominât sur son effet nuisible et il y est heureusement parvenu grâce à sa formule aujourd'hui classique.

Les faits se passent différemment dans une émulsion où les germes sont en contact direct avec la solution glycérinée. Dans ce cas seul joue le pouvoir antiseptique lequel s'exerce à l'égard de tous les microbes, le b. pesteux y compris. L'eau physiologique n'a pas cet inconvénient ; en outre elle constitue un mauvais milieu de culture ; à moins d'être très nombreux à l'origine, les germes d'infection cadavérique ne s'y développent pas tellement vite qu'ils fassent disparaître les bacilles pesteux qui s'y trouvent associés.

L'expérience suivante vient à l'appui de notre thèse : Un cobaye mort de peste aiguë n'est autopsié qu'après 48 h. ; les organes sont à un stade de putréfaction marquée. La moitié du foie est placée

dans un flacon d'eau salée, l'autre moitié dans un flacon de milieu Broquet.

Après deux jours, le fl. 1 contient un magma putride, le tissu est complètement délité, le liquide a été transformé en *véritable bouillon de culture* et il est impossible d'y retrouver le b. pesteux par passage sur l'animal, par n'importe quelle voie.

Au contraire le fl. 2 a gardé son aspect du 1er jour, le fragment de foie y est presqu'aussi consistant qu'au moment de l'autopsie. L'émulsion faite avec la *partie centrale* tue le cobaye de peste aiguë en 5 jours (voie sous-cutanée).

L'eau physiologique reste pour l'instant le milieu de choix pour la dilution des sérosités prélevées par ponction.

Nous sommes d'autant mieux fondé à exprimer cette opinion que nous cherchons avec J. Robic un milieu injectable capable de maintenir le plus longtemps possible la vitalité de notre vaccin E. V.

Ceux que nous avons étudiés jusqu'à ce jour se sont montrés inférieurs à la simple eau salée à 8 o/oo.

Institut Pasteur de Tananarive.

Discussion.

M. Broquet. — Je ne peux que remercier M. Girard de la conscience avec laquelle il a procédé à de nouvelles expériences qui montrent bien l'intérêt pratique du procédé qu'il emploie couramment à Madagascar pour le dépistage de la peste par des ponctions sur des cadavres le plus souvent en voie de putréfaction et l'envoi des sérosités dans des flacons contenant de l'eau salée à 8 o/oo. Vis-à-vis de ces liquides dans lesquels il faut filtrer le bacille de la peste d'entre les autres germes qu'ils contiennent, la méthode d'Albrecht et Ghon apparaît comme la seule efficace. Aucun doute possible là-dessus.

Notre procédé décrit en 1910, il y a 28 ans, ne visait pas à autre chose qu'à empêcher la putréfaction des ganglions prélevés sur des cadavres aussitôt que possible après la mort et à conserver la virulence du bacille de la peste dans ces organes un temps suffisant pour permettre d'établir le diagnostic plusieurs jours après le prélèvement dans des pays où il n'y avait pas, à l'époque, les moyens de communications rapides d'aujourd'hui.

Avant l'emploi de notre liquide conservateur, les ganglions qui nous étaient adressés, entourés de ouate, par la poste, du petit port de pêche de Phan-tiet où il y avait une épidémie de peste bubonique, mettaient 3 à 4 jours pour franchir les 190 kilomètres qui

séparaient Phan-tiet de Saïgon et ils nous arrivaient à l'Institut Pasteur dans un état de putréfaction qui rendait le diagnostic impossible, même par la méthode d'ALBRECHT et GHON. Avec l'emploi de notre milieu conservateur : glycérine à 20 o/o, carbonaté à 2 o/o, nous pûmes établir à coup sûr les diagnostics qui nous étaient demandés. Nos expériences montrèrent que, dans une rate de cobaye pesteux prélevée aussitôt après la mort de l'animal et mise dans le milieu conservateur, le bacille de YERSIN pouvait conserver sa virulence pendant 13 jours et tuer en 4 jours, de peste, le cobaye auquel on injectait dans la cuisse 1 cm^3 du broyat d'un fragment de cette rate en solution physiologique à 9 o/oo. C'était là, à l'époque, pour les conditions où nous nous trouvions et où depuis se sont trouvés bien souvent des postes et des laboratoires coloniaux, un progrès dans le diagnostic de la peste à distance en partant d'organes prélevés aussitôt que possible de cadavres frais ou après la mort.

La méthode que nous offre M. GIRARD n'est pas limitée et peut être utilisée chaque fois que l'on se trouve en présence d'un cadavre suspect, même déjà en voie de putréfaction. Elle est simple, à la portée de tout jeune praticien, et les avantages qu'elle présente l'emportent sur les défaillances qu'elle peut offrir en cas de ponction blanche ou en cas de putréfaction trop avancée du cadavre.

M. GIRARD fixe le titre de sa solution saline à 8 o/oo. Nous ne savons si l'on a recherché quel est le meilleur titre conservateur des solutions salines.

A l'époque de la peste de Phan-tiet, il avait été question de la conservation possible du bacille dans le sel qui couvre le sol de certaines maisons des pêcheurs de ce port où l'on prépare de grandes quantités de poisson salé. Je ne sache pas que des recherches et expériences positives aient été faites sur ce point.

De la communication de M. GIRARD, nous retiendrons les résultats convaincants d'un procédé qu'il y a tout intérêt à recommander.

Société des Sciences Médicales de Madagascar

SÉANCE DU 26 AVRIL 1938

Présidence de M. Poisson, Vice-Président.

M. le Médecin Général Blanchard assiste à la séance.

NOTE SUR UN CAS DE PESTE BUBONIQUE, COMPLIQUÉ DE PYOMYOSITE A BACILLE DE YERSIN

Par J. ROBIC et MINEC

Il s'agit d'un nommé Raboba, âgé de 21 ans, de race Betsileo. Il était gardien de bœufs dans le canton d'Ambohimahamasina, où plusieurs cas de peste bubonique venaient de se déclarer, dont l'un chez un de ses proches parents.

Raboba a été atteint quelques jours après celui-ci et a présenté, le 12 février, un bubon crural gauche. Bubon immédiatement très douloureux, accompagné d'une fièvre très élevée.

Le malade s'est d'abord soigné selon la méthode indigène, en appliquant sur le bubon une mixture faite de piment et de safran pilés. Comme l'état empirait, son père l'a conduit à la consultation du poste médical d'Ambalavao.

Le diagnostic de peste bubonique a été porté cliniquement et confirmé par un examen bactériologique ultérieurement fait. Le malade a été immédiatement isolé au lazaret. C'est là que nous l'avons vu, ensemble, le 24 février.

Le bubon s'était spontanément ouvert depuis le 18 février et, de l'orifice fistulisé, il s'écoulait un pus très abondant.

Les ganglions iliaques du même côté avaient été pris secondairement et la pression exercée au-dessus de l'arcade crurale faisait

sortir une quantité considérable de pus, retenu dans la fosse iliaque.

Depuis le 21 février, il était apparu, du côté droit, un autre bubon crural que nous avons trouvé volumineux et légèrement fluctuant, mais qui n'était pas encore ouvert.

L'état général était mauvais. Le malade, très abattu, avait l'air profondément intoxiqué. Cependant, la fièvre était modérée et oscillait entre 37°8 et 38°2.

Mais ce qui nous a frappés, c'est que ce pesteux présentait, depuis plusieurs jours, des petites tuméfactions que le médecin indigène appelait des « enflures », et qui étaient de petites collections purulentes, siégeant au niveau des quatre membres. Elles étaient apparues, l'une après l'autre, comme de petits nodules profondément situés, qui augmentaient rapidement de volume et devenaient fluctuants. Ces abcès ne se sont pas ouverts spontanément; ils ont été incisés ou ponctionnés. La ponction ramenait une bouillie épaisse sanguinolente, composée surtout de fragments de tissu sphacélé. Ils étaient apparus successivement au bras et à l'avant-bras droits, à la face supéro-externe des cuisses, aux deux jambes, au niveau des mollets, enfin au bras et à l'avant-bras gauches. Quelques-uns avaient déjà été incisés.

Nous avons pu ponctionner aseptiquement deux de ces abcès qui n'étaient pas encore ouverts, et nous avons noté qu'à ce niveau la peau était absolument intacte et ne présentait ni phlyctène, ni charbon. Leur siège était profond et nous avons vérifié qu'ils étaient vraiment intramusculaires : l'un intéressait un des jumeaux du mollet gauche et l'autre la partie moyenne du triceps brachial du même côté.

Les jours suivants, la maladie a paru s'amender. Il n'y avait plus de fièvre et les forces revenaient quelque peu, mais l'état général demeurait mauvais et les abcès continuaient à suppurer.

Le 1er mars, soit 17 jours après l'apparition du bubon, le décès est brusquement survenu, par hémorragie foudroyante, à la suite de l'atteinte de l'artère fémorale ou de l'iliaque, au niveau du vaste délabrement creusé par la suppuration chronique du bubon crural gauche.

En somme, ce serait une observation assez banale d'un cas de peste bubonique, terminé dans la période de marasme, si la complication de nombreux abcès musculaires ne lui donnait un intérêt spécial. Or, par ensemencement du liquide que nous avons retiré, comme nous l'avons dit, en ponctionnant deux abcès encore non ouverts, nous avons obtenu la culture pure d'un bacille de Yersin, virulent pour les animaux de laboratoire.

Les lésions observées rentrent donc dans le cadre des myosites

aiguës, d'origine infectieuse, et sont à rapprocher des myosites typhiques et paratyphiques déjà bien connues.

La pathogénie en est facile à déterminer.

Chez ce malade, la métastase ne fait aucun doute ; il y a eu localisation, en différents points de certains groupes musculaires, des bacilles pesteux qui infectaient encore l'organisme, alors qu'ils avaient déjà disparu du premier bubon crural suppuré.

Ce n'est probablement pas absolument rare, au cours de l'évolution de la peste bubonique, dans les formes traînantes de la maladie, mais à notre connaissance, il n'en a pas été rapporté d'observation. Dans le traité de pathologie exotique, Simond signale seulement qu'on peut observer, à titre de complication, des abcès et des arthrites.

On peut se demander si le bacille pesteux est seul en cause. Nous avons, chez ce malade, ponctionné deux collections différentes, l'une au bras, l'autre à la jambe. De l'une, nous avons obtenu d'emblée une culture absolument pure de bacille de Yersin ; de l'autre, nous avons trouvé — mélangé avec le bacille pesteux — un staphylocoque blanc. Faut-il considérer ce dernier comme une souillure, ou comme un germe d'apport occasionnel ? On sait quel rôle prédominant a été assigné au staphylocoque dans la production des myosites, aussi bien en Europe qu'aux colonies, mais plus spécialement dans les myosites et pseudo-myosites dites « tropicales ».

Le plus souvent, l'ensemencement de ces collections purulentes ne donne qu'un seul germe, presque toujours du staphylocoque, mais quelquefois du streptocoque et aussi du pneumocoque. Or, tous ces germes sont pyogènes.

Dans le cas présent, la collection qui, à l'ensemencement, a donné une culture pure de bacille de Yersin ne différait en rien de celle où celui-ci était associé au staphylocoque. On peut donc admettre que le bacille pesteux peut, tout seul, déterminer de véritables abcès musculaires ; à la vérité, il semblait s'agir autant de nécrose que de véritable suppuration.

Cette complication de la peste nous semble devoir être rapprochée de l'affection observée, en 1916 et les années suivantes, par Bouffard, puis par Commes, chez des indigènes dans le territoire du Haut-Sénégal-Niger, et à laquelle ils ont donné le nom de « pyomyosites ». Il s'agissait d'une affection caractérisée par de la fièvre et des collections purulentes intramusculaires. L'agent pathogène a été isolé : c'est un coccobacille du type *Pasteurella*, reconnu expérimentalement doué d'un très grand pouvoir pyogène. L'évolution de la maladie était toute différente de celle de la peste.

Il est à noter que la *Pasteurella* isolée était seule en cause, à

l'exclusion des staphylocoques ou streptocoques habituellement rencontrés dans le pus des myosites et des pseudo-myosites.

BIBLIOGRAPHIE

HUARD. — Myosites et pseudo-myosites en milieu tropical. *Annales de Médecine et de Pharmacie Coloniales*, 1932, t. XXX, p. 5.
Toute la Bibliographie concernant ce sujet y est rapportée jusqu'en 1932.

MEYER-MAY et VAUCEL. — La spirochétose ictéro-hémorragique est-elle responsable de certaines myosites tropicales? *Bulletin de la Soc. Path. Exot.*, 1936, t. XXIX, p. 257.

BONS EFFETS DES INJECTIONS DE SANG MATERNEL, A L'HOPITAL DES ENFANTS (TANANARIVE)

Par M. BOUILLAT et A. RAMIANDRASOA

Dans la *Gazette Médicale de Madagascar* du 1er janvier 1938, le Docteur COY de Maroantsetra signale les bons effets des injections intra-musculaires de sang maternel dans les cas de broncho-pneumonies infantiles.

A l'Hôpital des Enfants à Tananarive nous pratiquons ces injections de sang maternel, non seulement dans les broncho-pneumonies, mais aussi dans le paludisme grave, les accès pernicieux et les bilieuses.

Les résultats de cette méthode nous ont paru extrêmement avantageux :

Action immédiate sur l'état général, à la fois tonique pour les déprimés et calmante pour les agités et les convulsifs.

Diminution de la fièvre et élévation moindre des clochers successifs de la courbe de température.

Amélioration de la diurèse et de la qualité des urines.

Recoloration des anémiques.

Absence de toute réaction nuisible ou simplement fâcheuse.

Intervention active donnant à la famille des malades graves le sentiment que tout est tenté pour les sauver, même dans les cas désespérés.

Traitement auquel techniciens et spectateurs peuvent, avec quelque raison, attribuer l'amélioration lorsqu'elle est obtenue.

Médication toujours à portée de la main et ne coûtant rien.

Très appréciée des Malgaches qui, toujours présents au chevet

des malades de leur famille, y retrouvent avec plaisir une adaptation de leur vieille coutume des Frères de sang dans laquelle ceux qui veulent s'unir plus étroitement échangent leurs sangs par la pratique empirique du « Fatidra ».

Aussi cette méthode est-elle non seulement acceptée facilement par les familles, mais souvent réclamée.

Voici nos chiffres de décembre 1937 à avril 1938 :

Injections de sang pratiquées	322
Malades traités par le sang maternel	151
Décédés (dont 18 le 1er et le 2e jour)	28
Guéris	123

BRONCHO-PNEUMONIES :

27 cas, 18 guéris, 9 décédés,

ayant reçu 115 injections de sang, 79 de vaccin MINET ou WEILL DUFOURT et 38 de pyoformine.

PNEUMONIES :

3 cas, 3 guéris,

ayant reçu 9 injections de sang, 8 de vaccin et 2 de pyoformine (ces 3 pneumonies sont survenues chez des tétaniques en voie de guérison).

PALUDISME :

a) *Fièvre* : 86 cas, 86 guéris,

ayant reçu 126 injections de sang.

b) *Accès pernicieux* : 29 cas, 12 guéris.

45 injections de sang.

A noter que sur les 17 décédés, 10 ont succombé le premier jour, 6 le deuxième jour, et 1 seul en cours de traitement.

c) *Fièvre bilieuse hémoglobinurique* : 7 cas, 7 guéris.

27 injections de sang.

Les 2 décès se sont produits le premier jour. Les paludéens ont, en plus du sang, été traités *per os* par la quinine et la præquine ou rhodoquine.

Les hémoglobinuriques ont toujours reçu, outre le sang, des injections de biocholine et parfois de la quinacrine et præquine ou rhodoquine *per os*.

Pour conclure brièvement, nous croyons pouvoir recommander comme une médication utile et sans danger les injections intramusculaires de sang maternel (toutes précautions prises en ce qui touche le donneur) non seulement dans les broncho-pneumonies, mais dans les anémies graves, le paludisme, les accès pernicieux, les bilieuses.

Pour ce qui est de la technique, le sang prélevé à une veine du pli du coude de la mère est réinjecté aussitôt dans la fesse de l'enfant, à raison de 10 cm^3 chaque 2e ou 3e jour.

Dans les affections respiratoires, nous avons trouvé pratique d'alterner sang et vaccin ou, dans les cas plus graves, d'injecter le premier jour le vaccin, le deuxième jour le sang, le troisième de la « pyoformine » et ainsi de suite.

Ces quelques constatations pourront, nous l'espérons, être utiles aux praticiens et surtout à nos collègues de la brousse qui sont sûrs de ne pas manquer de produits à injecter.

GUÉRISON DE TROIS CAS DE TÉTANOS A PUCES CHIQUES ET D'UN CAS DE TÉTANOS TRAUMATIQUE

Par M. BOUILLAT et A. RAMIANDRASOA

De décembre 1937 à avril 1938, quatre cas de tétanos ont été traités à l'Hôpital des Enfants à Tananarive. Ces quatre cas nous ont intéressés à plusieurs égards.

Pour trois d'entre eux, la porte d'entrée est imputable à une puce chique du pied. Le quatrième cas est relatif à un individu tombé sur une branche d'arbre qui l'a blessé à la jambe, laissant même dans la plaie un fragment de bois de la grosseur du pouce. Ce dernier malade, ainsi que deux des porteurs de chiques, aussitôt qu'ils se trouvèrent convalescents de leur tétanos, firent une pneumonie franche lobaire aiguë. Malgré cette grave complication survenue si intempestivement chez trois d'entre eux, les quatre malades sortirent guéris de l'Hôpital des Enfants. Ils étaient pourtant tous dans un état grave à leur entrée, amenés à l'Hôpital un peu en désespoir de cause.

Voici schématiquement le traitement appliqué dans ces quatre cas de tétanos.

1° *Uroformine.* — Injection intra-veineuse de 2 cm^3 d'une solution à 0 g. 25 par centimètre cube chaque jour, selon la méthode de Couvy, une heure avant le sérum.

2° *Sérum antitétanique de l'Institut Pasteur.* — Une heure après l'uroformine, 20 cm^3 intra-veineux, 20 cm^3 intramusculaires, 200 cm^3 sous-cutanés.

Le premier enfant a reçu 600 cm^3 de sérum, le deuxième 540 cm^3, le troisième 620 cm^3, le quatrième 1.720 cm^3 (ce dernier ayant reçu jusqu'à 80 cm^3 par jour).

3° *Gardénal.* — Intramusculaire ou buccal, à intervalles calculés d'après la réapparition des crises de contracture.

Ainsi, le premier cas, 3 ans 1/2, a eu 0 g. 04 de gardénal intramusculaire, matin et soir ; le deuxième, 5 ans, a eu 0 g. 05 toutes les 8 heures ; le troisième, 8 ans, a eu 0 g. 05 par la bouche toute les 6 heures ; le quatrième, 10 ans, a eu 0 g. 05 par la bouche toutes les 3 heures.

Traitement d'ensemble continué pendant 7 à 8 jours chez les trois premiers et 18 jours chez le quatrième.

Chez tous les malades, dès le début du traitement, l'amélioration a été évidente, les contractures et les crises moins longues et moins fréquentes, l'état général meilleur avec possibilité de sommeil et d'alimentation.

Chacun des éléments du traitement nous a paru nécessaire et efficace : l'uroformine, selon Couvy, rend le système nerveux accessible à l'action du sérum antitétanique et, en effet, nous n'avons pas eu besoin de recourir aux injections intra-rachidiennes.

Le sérum, à doses massives et prolongées, donne toute son action spécifique.

Le gardénal, à doses assez fortes et assez fréquentes, permet au malade, en calmant ses souffrances et en diminuant ses fatigues, de faire les frais de la défense et de la récupération.

Le traitement de la plaie et l'alimentation ont aussi leur importance.

Le seul fait pour nous inexpliqué est la coïncidence, chez trois enfants sur quatre, d'une pneumonie franche lobaire aiguë survenant dès la fin de la période d'état du tétanos. Ces pneumonies, suivant la méthode indiquée dans notre précédente note, ont été traitées par des injections intramusculaires de sang maternel, de vaccin Minet ou Weill Dufourt et de pyoformine, et ont guéri. Elles sont survenues respectivement les 9e, 9e et 26e jours de l'hospitalisation, soit les 12e, 11e et 37e jours de la maladie.

Ces quatre cas de tétanos infantile nous ont paru intéressants à relater ; ils incitent les médecins à lutter précocement si possible, tardivement à la rigueur, mais toujours sans se décourager, contre cette sournoise, douloureuse et dangereuse maladie.

NOTE CLINIQUE A PROPOS DE DEUX CAS DE FIÈVRE TYPHOIDE

Par MM. FARINAUD, SAPPEY et RAKOTONOELY

(Résumé de la communication).

Une première malade est atteinte de fièvre s'élevant très brusquement à 40°. Par ailleurs, céphalée, constipation, ventre souple, absence de gargouillements dans la fosse iliaque, pas de taches rosées, rate percutable, foie et vésicule un peu sensibles. Seules deux ulcérations sur les piliers antérieurs du voile du palais, ayant tous les caractères de l'angine de DUGUET, permettent de porter le diagnostic de fièvre typhoïde que confirme l'hémoculture.

Une compagne de la première malade, qui l'a soignée sans prendre de précautions spéciales et a été plusieurs fois souillée par de l'urine, s'alite à son tour avec des symptômes identiques et présente une angine de DUGUET. Bien que l'hémoculture ait été négative, les auteurs ne se croient pas autorisés à poser d'autre diagnostic que celui de fièvre typhoïde, en raison de la valeur pathognomonique attachée aux ulcérations de la gorge.

Une description détaillée est donnée de ces ulcérations décrites tout d'abord par BOUVERET et auxquelles le nom de DUGUET est attaché.

RECTIFICATION

Bull. t. XXXI, 9 mars 1938, p. 225, 7e ligne, *au lieu de :* chez le ♂ deux paires de grosses soies — trois chez la ♀ — *lire :* chez le ♂ trois paires de grosses soies, deux chez la ♀.

Liste des échanges

Acta Leidensia.
American Journal of Tropical Medicine.
Anales de la Facultad de Medicina (Lima).
Animal Health Research State, Townsville (Australie).
Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology.
Annali d'Igiene.
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie.
Archives de l'Institut Pasteur de Tunis.
Archives de Médecine et de Pharmacie navales.
Archiv für Schiffs und Tropenhygiene.
Archivio Italiano di Scienze Mediche coloniali.
Archivos de Hygiene e Pathologia exoticas (Lisbonne).
Arquivos do Instituto Bacteriologico Camera Pestana.
Bibliotheek Dienst. der Volksgezondheid (Java).
Bulletins de l'Académie de Médecine.
Bulletin Agricole du Congo Belge.
Bulletin de la Société de médecine turque.
Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine.
The Calcutta Medical Journal.
Chief Quarantine Officer General, Brisbane (Australie).
Concilium Bibliographicum (Zurich).
Geneeskundig Laboratorium.
Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indie.
Indian Journal of Medical Research.
Indice bibliografico della Malaria.
Inspection Générale de l'Agriculture, des Forêts et de l'Elevage (Hanoï).
Institut Français Ernest Denis (Prague).
Journal of Helminthology.
Journal of the Royal Army Medical Corps.
Journal of Tropical Medicine and Hygiene.
Magasin de Parasitologie de l'Institut Zoologique de l'Académie des Sciences (Russie).
Malariologia.

Medical Journal of the Siamese red cross.
Medicina de Los Paises Calidos.
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.
Pediatria.
The Philippine Journal of Science.
Publications du Gouvernement de la Nouvelle-Galles du Sud.
Revista del Instituto Bacteriologico (Buenos-Aires).
Revista de Parasitolagia, Clinica y Laboratorio (La Havane).
Revista de Veterinaria e Zootechnia (Rio de Janeiro).
Revista Zootecnica (Buenos-Aires).
Review of Applied Entomology.
Rivista di Malariologia.
Sociedad Rural Argentina (Buenos-Aires).
Société Internationale de Microbiologie (Milan).
Studies of the Rockefeller Foundation.
Transactions of the Society of Tropical Medicine and Hygiene.
Tropical Diseases Bulletin.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ

DE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 12 OCTOBRE 1938

PRÉSIDENCE DE M. E. ROUBAUD, PRÉSIDENT.

IIImes CONGRÈS INTERNATIONAUX DE MÉDECINE TROPICALE ET DU PALUDISME

Les IIImes Congrès Associés Internationaux de Médecine Tropicale et du Paludisme (*Tertius Conventus de Tropicis atque Malariæ Morbis*) qui se sont tenus à Amsterdam du 24 septembre au 1er octobre 1938 ont connu une activité et un succès considérables, sans doute escomptés, mais d'autant plus remarquables que ces manifestations scientifiques ont eu lieu pendant une période durant laquelle s'est posé un problème de politique européenne difficile à résoudre.

L'esprit et l'organisation des Congrès associés, le plan et la méthode de travail qui y furent appliqués sont à citer en exemple.

11 rapports et 6 communications ont été présentés par des savants français.

Les 5 films cinématographiques de la participation française, réalisés par MM. G. BLANC, M. GAUD et G. SICAULT, G. GIRARD et J. ROBIC, Ed. SERGENT ont montré avec quelle largeur de vue, quelle précision technique et quels résultats pratiques le Corps de Santé de la France d'outre-mer lutte contre les grandes endémo-

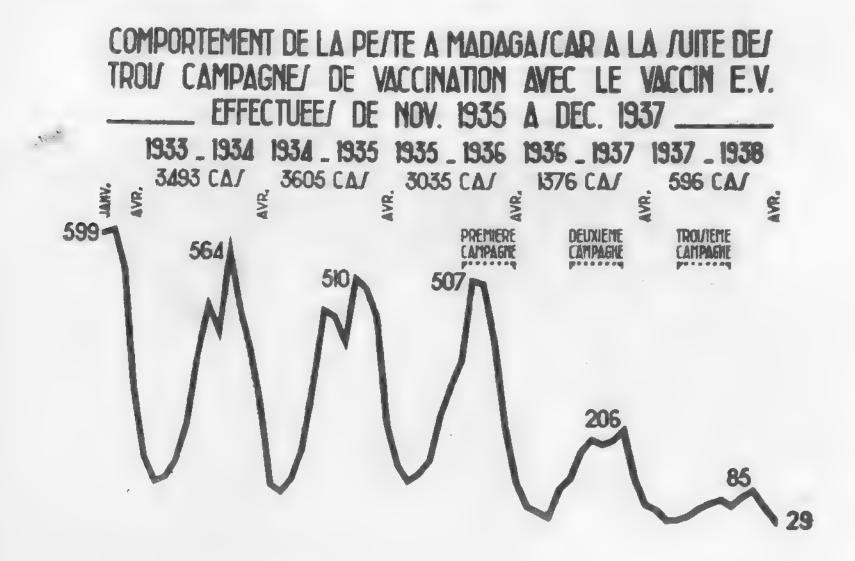
épidémies exotiques et exerce son rôle d'assistance et de charité humaine.

Au cours du Congrès du Paludisme M. le Professeur Ed. Sergent, Président de la Commission du Paludisme de la Société des Nations, a remis à M. le Professeur N. Swellengrebel, la médaille attribuée, par la fondation Darling de la Société des Nations, aux malarialogistes éminents.

PRÉSENTATION DE FILM

FILM CINÉMATOGRAPHIQUE SUR LA VACCINATION ANTIPESTEUSE A MADAGASCAR

M. Robic présente un film sur la vaccination antipesteuse à Madagascar. Ce film, tourné à l'occasion d'une séance de vaccination, en brousse, se termine par la projection de la courbe évolutive de la peste, durant les cinq dernières années.



Cette courbe est reproduite ci-dessus. On voit que l'endémo-épidémie pesteuse a fléchi considérablement et immédiatement

après l'utilisation massive du vaccin vivant Ev. L'année pesteuse 1937-1938 s'est chiffrée par un total de 596 cas contre une moyenne annuelle d'au moins 3.500, avant la première campagne de vaccination.

MM. Girard et Robic ont établi, d'après ces constatations, un rapport qui a été présenté, en même temps que le film, au récent Congrès d'Amsterdam, par M. le médecin-général Thiroux.

COMMUNICATIONS

VARIATIONS DE LA FORMULE LEUCOCYTAIRE CHEZ LES BUFFLONS VACCINIFÈRES

Par J. DODERO

Nous avons recherché chez nos bufflons vaccinifères les modifications de la formule leucocytaire au cours de la vaccination jennérienne. Semblable recherche avait déjà été entreprise au Tonkin par M. Leger (1) qui déclarait ne pouvoir tirer des conclusions générales, le nombre d'animaux examinés étant trop minime. Nous avons complété ses observations par l'étude de 15 bufflons âgés de 1 à 2 ans, en parfait état de santé, que nous avons inoculés par scarification dans la région thoraco-abdominale gauche. Les pustules vaccinales abondantes et bien développées ont toujours été récoltées le 5e jour.

Pendant les 15 jours qu'ont été gardés les animaux à l'Institut (soit : 3 jours avant l'inoculation, 5 jours après l'inoculation, 7 jours après la récolte), des frottis du sang de l'oreille ont été faits chaque jour à la même heure et loin des repas. La coloration employée a été le bleu Borrel. Nous ne donnerons pas, parce que trop long, le détail de nos examens hématologiques, ils se résument en ceci :

Le pourcentage des polynucléaires neutrophiles augmente dès le lendemain de l'inoculation et atteint son maximum vers le 5e jour suivant. Après la récolte (5e jour), il baisse en général brusquement au-dessous du taux initial pour revenir progressivement à la normale vers le 13e jour qui suit l'inoculation.

Les pourcentages des lymphocytes suivent une marche inverse de celle des polynucléaires neutrophiles. Ils s'élèvent dès l'inoculation, baissent les 3e, 4e, 5e jours, puis augmentent jusqu'au 9e jour pour revenir ensuite à la normale vers le 13e jour.

Une poussée d'éosinophilie de faible amplitude se manifeste vers le 2e jour après l'inoculation et dans les 2 à 3 jours qui suivent la récolte.

Les taux des monocytes subissent des oscillations assez irrégulières atteignant leur maximum vers le 6e ou 7e jour. Nicolas, Fro-

(1) M. Leger. Variations de l'équilibre leucocytaire chez le bufflon au cours de la vaccination jennérienne. *Bull. Soc. Path. exotique*, 1912, p. 220.

MENT et DUMOULIN (1) ont constaté aussi chez le lapin une mononucléose à maximum le 7e jour.

Notons que nous n'avons jamais rencontré de mastzellen dans nos préparations.

Nos observations confirment, à quelques détails près, celles de M. LEGER. C'est ainsi que nous n'avons jamais constaté une polynucléose neutrophile maximum d'emblée dès le lendemain de l'inoculation, mais au contraire une polynucléose progressive à maximum le 5e-6e jour. DOMINICI (2) chez les lapins, DENIER (3) chez les veaux notent aussi une polynucléose du 5e au 7e jour.

En résumé :

Il existe chez le bufflon vaccinifère des modifications de la formule leucocytaire qui, d'après COURMONT et MONTAGARD (4), n'existeraient pas chez la génisse.

Une polynucléose neutrophile apparaît dès l'inoculation, atteint son maximum vers le 5e-6e jour et disparaît sitôt la récolte effectuée.

Une légère éosinophilie se manifeste après l'inoculation et après la récolte.

Les lymphocytes suivent une marche inverse de celle des polynucléaires neutrophiles.

Les monocytes atteignent leur maximum vers le 6e-7e jour après l'inoculation.

Laboratoire d'Hématologie et Laboratoire de la Vaccine.
Institut Pasteur de Hanoï.

(1) J. NICOLAS, FROMENT, DUMOULIN. Vaccine et leucocytose chez le lapin normal et splénectomisé. *Journ. phys. et pathol. gén.*, 1905, p. 69.

(2) DOMINICI. Sur la formule hémoleucocytaire de la vaccine expérimentale du lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1901, t. LIII, p. 446.

(3) DENIER. Hématologie de la vaccine. *Thèse Bordeaux*, 1901.

(4) COURMONT et MONTAGARD. La leucocytose dans la vaccine chez l'homme et la génisse. *J. Phys. et Path. gén.*, 1901, p. 63.

ACTION DE LA DI (P-ACÉTYLAMINOPHÉNYL) SULFONE DANS LE TRAITEMENT DE LA LYMPHANGITE TROPICALE

Par E. MONTESTRUC

Nous avons déjà indiqué quels bienfaits les malades atteints de lymphangite endémique des pays chauds retiraient de la chimiothérapie antibactérienne moderne dont l'ère a commencé par la publication de DOMAGK, le 14 février 1935, sur les premiers résultats de ses recherches dans le traitement de la septicémie streptococcique de la souris à l'aide d'un produit nouveau : la sulfamidochrysoïdine (Protonzil).

En France, ces recherches furent vérifiées et confirmées par de nombreux auteurs et poursuivies avec un éclat tout particulier par J. TREFOUEL, Mme TREFOUEL, F. NITTI et D. BOVET.

Ces auteurs, étudiant plusieurs dérivés du soufre, révélèrent l'activité particulière d'un de ces dérivés, le *p*-aminophénylsulfamide (1.162 F) non seulement contre le streptocoque, mais encore contre des germes sur lesquels l'action de la sulfamidochrysoïdine restait sans effet. Ce produit, dont nous avons étudié l'action en suspension huileuse dans les streptococcies expérimentales du rat et du lapin dans le laboratoire du Professeur MARCHOUX, a été utilisé avec succès à la Martinique dans le traitement de la lymphangite tropicale. On connaît, en effet, le rôle joué par le streptocoque dans la production de cette affection et nous avons institué et vulgarisé dans la colonie un traitement mixte par vaccinothérapie, à l'aide d'un vaccin préparé en partant de souches de streptocoques isolées sur place, et par chimiothérapie, à l'aide soit de sulfamidochrysoïdine (rubiazol), soit du 1.162 F., soit de son dérivé benzilé (septazine), qui donne des résultats satisfaisants et dont les Médecins martiniquais, autrefois presque entièrement désarmés devant cette affection, sont enchantés. Les cures de vaccinothérapie et de chimiothérapie, régulièrement alternées tous les trimestres, rendent les crises moins longues, moins douloureuses, moins fréquentes, souvent même les font disparaître complètement.

E. FOURNEAU et ces mêmes auteurs en même temps que BUTTLE en Angleterre, continuant ces recherches sur les dérivés du soufre, montrèrent que, de tous ces dérivés, celui qui se révélait le plus actif sur les streptococcies et les pneumococcies de la souris était la di (*p*-aminophényl) sulfone (1.358 F.), malheureusement assez

toxique. Mais Fourneau et ses collaborateurs virent que l'acétylation des deux fonctions aminées respectait l'activité tout en abaissant fortement la toxicité. Cette di (*p*-acétylaminophényl) (1.399 F.) sulfone porte en France le nom de Rodilone.

Nous avons aussitôt expérimenté ce produit dans le traitement de la lymphangite endémique et nous donnons ci-dessous, succinctement résumées, les trois premières observations de cette expérimentation :

Obs. I. — M... Yva, 21 ans, n'a jamais eu de crise de lymphangite antérieure.

Le 25 juillet, cette jeune femme a présenté subitement une fièvre intense (39°8), une douleur sourde dans le bras droit, puis est apparu le lendemain, à la face interne de ce bras, un large placard érysipélateux, avec traînées de lymphangite.

Le 27 juillet, la température est toujours élevée et le bras est le siège d'une localisation lymphangitique intense, avec rougeur diffuse, empâtement prononcé. Prise de 4 comprimés de Rodilone. 24 heures après, la malade est complètement apyrétique ; la douleur a cessé ; la rougeur a disparu ; il reste encore un peu d'empâtement qui disparaît le lendemain. La cure au Rodilone est continuée pendant 8 jours. Puis, suivant le protocole habituel, la malade est mise au traitement par le vaccin.

Obs. II. — B... Charles, 29 ans. C'est un homme qui, tous les ans depuis 8 ans, est sujet à des poussées de lymphangite localisées aux membres inférieurs. La durée de la crise, toujours très douloureuse, est d'une douzaine de jours. Depuis près d'un an, il n'avait pas eu de crise.

Ce malade est vu le 27 juillet, en pleine poussée. Le début remonte à 48 heures. La fièvre est élevée. Le placard lymphangitique occupe toute la face externe de la jambe droite. Adénite crurale très douloureuse. Traitement au Rodilone à raison de 4 comprimés par jour ; l'évolution de la crise est rapide et le 3 août, le malade est revu, guéri.

Obs. III. — H... Félix, 17 ans, a eu, enfant, deux poussées de lymphangite.

Vu le 27 juillet, il présente depuis la veille une poussée lymphangitique au membre inférieur droit. La jambe entière est rouge, la peau est luisante et tendue, douloureuse ; fièvre élevée ; pas d'adénite crurale. Le Rodilone est administré à raison de 4 comprimés par 24 heures. Le lendemain, les signes généraux et locaux ont complètement disparu.

L'administration du 1.399 F dans le traitement de la lymphangite endémique des pays chauds a confirmé les résultats obtenus à l'aide de ce produit dans les streptococcies expérimentales.

Dans l'affection qui nous occupe, la sulfone nous paraît encore plus active que le sulfamide et, tout au moins, dans le traitement d'attaque, doit-il lui être préféré.

Nous croyons donc pouvoir conclure en disant que le traitement de la lymphangite endémique des tropiques ne peut que grandement bénéficier de l'introduction du 1.399 F. dans l'arsenal thérapeutique.

DIFFÉRENCIATION PAR GREFFES DERMO-ÉPIDERMIQUES DES DIFFÉRENTES ZONES DES TACHES DE LÈPRE TUBERCULOIDE

Par J. TISSEUIL

Dans une note parue dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* d'août 1930, nous donnions une description synthétique des taches tuberculoïdes. Nous avions ensuite essayé de différencier les zones de ces taches par la réaction de Mitsuda, sans résultat. Aussi pour confirmer ce que l'examen nous a toujours permis de constater, c'est-à-dire la régression clinique derrière la zone bordante au fur et à mesure de l'extension des taches, nous avons transposé des greffons de peau de la manière suivante :

Un greffon de la zone d'extension, un greffon de peau saine éloignée de toute tache, sont mis l'un à la place de l'autre. De même un greffon du centre de la tache et un greffon de la bordure d'extension ont été mis à la place l'un de l'autre.

Nous avons ainsi pu constater qu'en peau saine le greffon de la zone d'extension ensemence la peau voisine, que le greffon de peau saine mis dans la zone d'extension est envahi à son tour, tandis que le greffon de la zone d'extension mis au centre de la tache guérit sans produire de lésion dans la peau voisine et que le greffon du centre de la tache mis en bordure d'extension conserve inchangé le même aspect.

L'observation suivante illustre ce que nous venons d'avancer. Elle apporte en outre la confirmation objective que les taches de lèpre tuberculoïde sont dues à la présence du virus lépreux dans les tissus et non point à une action toxique ou nerveuse.

Observation. — Ce malade, de 45 ans environ, vient à l'Institut peut-être moins pour sa lèpre que pour un hoquet spasmodique qui l'inquiète beaucoup. Il est porteur d'une large tache qui déborde les lombes.

Cette tache a les caractères des lèpres tuberculoïdes primitives que nous avons déjà décrits, c'est-à-dire une zone centrale très vaste, brunâtre, d'une teinte nettement différente de la peau saine, sèche ; la zone intermédiaire est très réduite et fait partie de la zone d'extension rose jaunâtre, papuleuse, surélevée sur la peau saine.

Chez ce malade, nous avons donc, le 6-12-37, fait des transpositions de greffons ainsi que nous l'avons dit au début.

Les lambeaux prélevés avaient 1 cm. 1/2 de long et 1/2 à 1 cm. de large environ et 1 à 2 mm. d'épaisseur à leur centre.

Le lambeau prélevé sur la bordure papuleuse du côté gauche a été mis à la place d'un lambeau excisé sur la face externe de l'épaule gauche, et ce lambeau sain a été implanté sur la plaie de la zone bordante. Il n'y a aucune apparence de lésions sur cette épaule ni dans le voisinage.

Nous passerons sur les différents détails de cette observation pour noter seulement les éléments de l'évolution des greffons.

Le 15 du même mois, le lambeau tuberculoïde sur l'épaule est bien vivant mais plus étroit.

Ce même jour, le 15-12-37, un lambeau dermo-épidermique de 1 cm^2 environ est prélevé au centre de la tache à droite, il est placé sur la plaie d'excision d'une même surface à la bordure d'invasion du même côté.

Le lambeau de cette excision bordante jugé trop petit pour remplir la plaie faite au centre est remplacé par un autre, plus large, de la bordure de ce même côté qui, à ce niveau, est bien active.

Le 18, le greffon pathologique sur l'épaule saine paraît ratatiné ; le 24, au contraire, il paraît se développer. Les trois autres greffons ont bien pris, sont bien adhérents, avec une cicatrice périphérique linéaire très étroite.

Le 28, le greffon de bordure mis au centre desquame sur toute sa surface, et seul ce greffon a présenté une desquamation.

Le 2-1-38, le greffon pathologique sur l'épaule ne paraît plus formé que d'un petit élément.

Le 13 janvier, le greffon de l'épaule ressort davantage. Le greffon sain est bien délimité par une fine cicatrice sur la bordure.

Le greffon pathologique du centre de la tache est rosé, avec un épiderme fin après desquamation

Le greffon-centre en bordure a toujours le même aspect, sa surface est terne.

Le 25 janvier, le lambeau pathologique sur l'épaule se développe de plus en plus et, le 6 février, il est papuleux. C'est à partir de cette date que le greffon sain mis en bordure paraît se modifier, il devient jaunâtre sur ses bords et il est complètement débordé par la zone d'extension. Tandis que le greffon-centre ne se modifie pas dans la bordure dont le greffon mis au centre devient brunâtre, de la périphérie au centre, et moins épais.

Le 19 février, la zone du greffon sur l'épaule est rouge, infiltrée, l'évolution des autres greffons se poursuit, sauf celui du centre en périphérie qui ne présente aucune modification.

Le 7-3-1938, le greffon sain en bordure se modifie progressivement, la cicatrice est jaune comme la bordure de la tache ainsi que son angle externe.

Le greffon du centre en bordure a toujours le même aspect tandis que le greffon de bordure mis au centre se recouvre d'un épiderme de plus en plus brunâtre.

Le 1er avril, le greffon-centre en bordure a toujours le même aspect, mais la zone d'extension l'entoure maintenant, tandis que celui de la bordure mis au centre n'a plus aucune infiltration. Sur l'épaule, l'épiderme du greffon est normal sur le tiers supérieur ; sur les deux autres tiers il a l'aspect chagriné par la distension des plis cutanés causés par l'infiltration.

Le 17 avril, le greffon sain en bordure se modifie de plus en plus et présente deux papules à sa pointe externe.

Le greffon pathologique au centre est complètement souple et brunâtre avec cependant quelques aires plus claires.

Le greffon-centre en bordure est aussi brunâtre qu'à sa mise en place.

Le 6 mai, le greffon pathologique sur l'épaule se transforme de plus en plus, l'infiltration diminue dans la partie supérieure, mais l'étroite bande cicatricielle inférieure fait saillie en un bourrelet de 1 mm. de large de teinte rose jaunâtre.

Pas de modifications nouvelles des autres greffons.

Le 14 mai, sur l'épaule l'infiltration s'accroît sur la cicatrice inférieure.

Le 24 mai, le greffon sain en bordure est de plus en plus envahi.

Pendant le mois de juin tous ces greffons ne présentent pas de modifications sensibles.

Le 4 juillet, le greffon sain en bordure de la tache devient jaunâtre de plus en plus, de la périphérie à son centre.

Le greffon de bordure mis au centre est souple et de coloration brunâtre uniforme comme la peau qui l'environne. Le greffon du centre mis en bordure présente toujours le même aspect qu'à sa mise en place; dans son extension la tache, quoique moins avancée à son niveau, le déborde.

Le 25 juillet 1938, seuls les deux greffons, pathologique sur l'épaule et sain en bordure, continuent à évoluer. Sur l'épaule le bourrelet débordant la cicatrice est toujours aussi net; le greffon sain est de plus en plus envahi, et en particulier dans son angle interne où l'infiltration est surtout marquée sur 2 mm. de longueur.

Conclusions

Par greffes dermo-épidermiques chez ce malade, nous avons démontré que, dans les taches tuberculoïdes, à l'aspect clinique correspond un état biologique.

La bordure d'extension transportée en peau saine peut créer un nouveau foyer d'invasion et la peau saine greffée sur la bordure être gagnée par l'infection.

Les taches de lèpre tuberculoïde sont donc dues à la présence de virus dans les lésions et non à des troubles trophiques ou toxiques.

Le centre de la tache jouit d'une immunité qui l'empêche d'être atteinte par une nouvelle infection. Le tissu provenant du centre résiste dans la bordure à l'infection qui l'entoure sans le pénétrer.

Travail de l'Institut central de la Lèpre de Bamako.

DEUX CAS DE TUBERCULOSE DU CERVELET CHEZ DES MILITAIRES INDIGÈNES (1)

Par GALLAIS et LESCOUEZEC

Nous avons cru intéressant de vous rapporter deux cas d'atteinte tuberculeuse du cervelet chez deux indigènes africains.

(1) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène coloniales de Marseille, le 6 octobre 1938.

Voici sommairement les deux observations :

Le 1er malade, un marocain : MOHAMED BEN S..., entre à l'hôpital Michel Lévy le mardi 29 mars et meurt subitement le 1er avril, trois jours après. Il était évacué de l'Hôpital Desgenettes de Lyon, pour « Etat dépressif avec vomissements périodiques et hyperazotémie chez un spécifique » en vue de son rapatriement sur son pays d'origine. Il avait été placé en observation dans cette formation le 9 décembre 1937 pour céphalée persistante et hypothermie.

La rapidité de l'évolution de sa maladie n'a point permis d'investigations cliniques poussées :

Le malade qui accuse à son entrée une céphalée très vive, présente un mauvais état général et vomit.

La température est normale.

Pas de KERNIG, ni de raideur de la nuque.

Le malade ne peut se lever et ne se tient assis dans son lit qu'avec difficulté. Les réflexes sont un peu vifs.

Rien du côté des organes des sens à l'examen ordinaire.

L'examen du fond d'œil n'a pu être pratiqué.

Les bruits du cœur sont bien frappés.

La tension artérielle est à 12,5-7.

On note également une anémie moyenne avec 3.560.000 hématies et une formule leucocytaire normale.

L'abdomen est souple, non douloureux. Pas de constipation. Les mictions sont normales.

Mais il y a 3 g. de sucre dans les urines.

La ponction lombaire pratiquée le lendemain de son arrivée, soit le 30 mars, dans un but thérapeutique, donne d'abord issue au liquide en jet, puis goutte à goutte.

Il y a 8 cellules au millimètre cube. La réaction de BORDET-WASSERMANN est négative. Un incident empêche la détermination des autres éléments du liquide céphalo-rachidien.

Deux analyses de sang pratiquées, le 30 mars et le 1er avril, donnent une azotémie subnormale à 0,45 et 0,50 par litre.

Le 1er avril, à 14 heures, alors que peu de temps avant il s'entretenait avec des camarades, il pousse un cri, s'affaisse et meurt.

L'autopsie montre :

De nombreuses brides pleurales sur les deux poumons.

Un gros cœur avec hypertrophie marquée du ventricule gauche.

Pas de lésion visible à l'endocarde.

Péritoine, foie, rate paraissent normaux.

Les reins sont congestionnés.

A l'ouverture de la boîte cranienne, les méninges sont normales, mais par contre on trouve, dans l'hémisphère cérébelleux gauche, une petite tumeur de la grosseur d'une noix facilement énucléable, peu adhérente au tissu nerveux. A la coupe : aspect de caséum.

Examen anatomo-pathologique (Dr MOSINGER) :

Tuberculome typique dont le centre est formé par du caséum infiltré, cependant de nombreuses cellules réactionnelles : lymphocytes et polynucléaires et dont la périphérie est représentée par une coque réactionnelle riche en cellules géantes et en néo-vaisseaux. En bordure de cette coque, on note une plage de tissu nerveux infiltrée de cellules inflammatoires et un sillon cérébral dans lequel il existe de la pie-mère en état de réaction tuberculeuse.

La deuxième observation beaucoup plus complète concerne un tirailleur sénégalais de 30 ans, de race toucouleur, DIA D...

DIA D. . raconte que les troubles moteurs qui motivent son hospitalisation ont débuté très rapidement au mois de novembre 1937. C'est au cours d'une faction qu'il se rend compte de l'impotence fonctionnelle de son bras et de sa jambe droites.

Il entre à l'hôpital de Montauban le 15 novembre 1937, puis est évacué sur l'Hôpital Militaire Michel Lévy le 20 janvier 1938.

Dès l'entrée on note une grande hémiplégie cérébelleuse droite avec :

Démarche incertaine ébrieuse.

Déviation vers la droite.

Au *membre supérieur droit* il existe une dysmétrie considérable avec hypermétrie.

L'orientation initiale du mouvement est bonne, avec un retard net cependant sur l'ordre. La fin du mouvement montre des écarts considérables et dangereux.

Les mouvements sont saccadés, violents et le malade décompose les actes complexes.

Il y a une adiadococinésie quasi absolue du bras droit.

Au *membre inférieur droit*, même dysmétrie, avec asynergie et anisosthénie.

Il y a un certain degré de passivité, facile à mettre en évidence au niveau du bras et de la jambe droites.

L'examen neurologique montre par ailleurs :

des réflexes tendineux et osso-tendineux vifs, des réflexes cutanés vifs également, le cutané plantaire est en flexion.

La sensibilité superficielle au tact, à la piqûre semble légèrement augmentée.

L'examen des organes des sens et des paires craniennes, à son entrée, montre une acuité visuelle normale.

Le fond d'œil et le champ visuel sont normaux.

Il y a un nystagmus dans le regard latéral gauche extrême.

L'excitabilité labyrinthique est égale des deux côtés et normale.

Rien par ailleurs à cette époque.

Cette hémiplégie cérébelleuse s'accompagne d'une fièvre élevée avec des oscillations considérables.

L'amaigrissement est rapide (72 kg. en octobre, 56 kg. en mars).

L'examen des divers appareils montre, au niveau du cœur, une tachycardie à 120 avec des bruits assourdis.

Tension artérielle : Mx = 17; My = 13 ; I. o. = 5 ; Mn = 9.

Un tracé électrocardiographique montre la disparition de l'onde T dans les trois dérivations.

L'appareil respiratoire est normal à l'examen clinique et à la radiographie.

Le malade a bon appétit, les digestions sont normales. Le foie déborde légèrement le rebord costal dans les grandes inspirations.

La rate n'est ni palpable, ni percutable.

L'exploration des fosses sus-claviculaires montre quelques petits ganglions.

Deux ganglions sus-épitrochléens droits assez gros.

A gauche un volumineux ganglion sus-épitrochléen de la grosseur d'un haricot et de consistance assez mollasse.

L'appareil génito-urinaire montre une cicatrice du fourreau de la verge.

Diurèse quantitativement normale.

Petite albuminerie.

L'examen du sang accuse une anémie marquée à 2.600.000 hématies.

Des nombreux examens pratiqués pour élucider la nature de cet hémisyndrome cérébelleux fébrile, retenons :

Une hémoculture négative.

Le liquide céphalo-rachidien est normal dans tous ses éléments, sauf un chiffre d'albumine à 0,52.

L'examen radiographique du crâne décèle une calcification partielle de la faux du cerveau.

La réaction de Bordet-Wassermann est positive dans le sang.

L'évolution est rapide, impressionnante.

Le malade reste confiné au lit.

La température oscille à grandes flèches de part et d'autre de 39°.

Une petite toux sèche fait son apparition et l'auscultation décèle alors une discrète corticopleurite des bases.

L'image radiographique du thorax, normale le 8 février, accuse le 14 mars « un semis de petites taches floues, cotonneuses dans la partie interne de la région sous-claviculaire droite. A gauche densification des arborisations bronchiques, accompagnée de quelques taches nodulaires. Semis de taches floues à la partie moyenne de la plage ».

Plusieurs examens de crachats restent négatifs.

L'anémie progresse et le chiffre des hématies tombe à 1.500.000.

Apparition d'une ascite légère.

Décès le 30 mars.

Protocole d'autopsie.

Eviscération par la méthode de Roussy.

I. — *Etage abdominal.* Ascite.

Liquide péritonéal jaune trouble, trois litres environ.

Bloc ganglionnaire mésentérique de la grosseur de 2 poings environ. Ganglions caséeux.

Chaîne ganglionnaire pancréatique hypertrophiée.

Foie : 2 kg. 370, à la coupe nombreux tubercules crus avec cavernes sur le trajet des canaux biliaires.

Rate : 420 g. truffée de tubercules en corymbe, aspect classique de « Betterave ».

Reins : gauche : 235 g. ; droit : 240 g., quelques rares granulations et congestion de la zone canaliculaire.

Organes génitaux : vaginalite, liquide sérofibrineux.

Surrénales : droite et gauche : 10 g. corticale épaissie.

II. — *Etage thoracique.*

Poumons : droit : 1 kg. ; gauche : 1 kg. 600.

Un peu de liquide sérofibrineux dans les cavités pleurales.

Poumons avec îlots très œdématiés, avec spume sérosanguinolente, à la coupe. Véritable splénisation du parenchyme par ailleurs. Voies respiratoires supérieures.

Ulcérations étendues des deux cordes vocales complètement rongées.

Appareil cardio-vasculaire : cœur et péricarde, 2 à 3 cuillerées à soupe de liquide citrin.

Cœur : 330 g. avec caillots non adhérents.

Radiographie des artères des membres inférieurs après injection de minium. Diminution du calibre des pédieuses et tibiales postérieures au-dessous du cou-de-pied.

Corps thyroïde : 20 g.

III. — *Cerveau et bulbe.*

Aucune lésion microscopique, sauf nappe légèrement bistre allongée sur la partie basse de l'hémibulbe droit.

Aucune coupe n'a été pratiquée au moment de l'autopsie. Tout le bloc cérébrobulbaire est mis en solution formolée pour une étude au Laboratoire d'Anatomie pathologique de l'Ecole d'Application.

Coupe pratiquée après imprégnation formolée : tuberculome de la grosseur d'une noix, dans l'hémisphère cérébelleux droit.

Conclusions

Voici donc deux observations que seul le type de l'atteinte cérébelleuse permet de rapprocher.

Dans le premier cas, il s'agit d'un tubercule solitaire de l'hémisphère cérébelleux gauche se manifestant cliniquement par un syndrome d'hypertension intracranienne.

Dans le deuxième cas, une tuberculose généralisée à évolution rapide débute par une hémiplégie cérébelleuse droite symptomatique d'un tubercule de l'hémisphère droit.

Nous ajouterons à ces observations d'autres faits cliniques qui montrent qu'on ne pense pas encore assez à la tuberculose chez les indigènes transplantés ; qui montrent aussi que la tuberculose peut chez eux se traduire assez fréquemment par des atteintes neurologiques précises.

ACTION, SUR LA SPIROCHÉTOSE DES POULES, DU SÉRUM DE LAPINS PRÉPARÉS PAR DES INJECTIONS DE SPIROCHÈTES DE CULTURE

Par J. MAUZÉ

A la suite de la publication de Marchoux et Salimbeni sur la « spirillose des poules », parue dans les *Annales de l'Institut Pasteur* en 1903, Levaditi constatait en 1904 que l'injection de 2 à 4 cm^3 de sérum inactivé à 56° d'une poule immunisée à l'égard des

spirochètes agents de la spirochétose des poules, tuait brutalement une poule infectée dont le sang présentait de nombreux parasites. Il émettait l'hypothèse que cette mort qui succédait immédiatement à l'injection, pouvait être due à une embolie des capillaires du système nerveux par des agglutinats de spirilles et de leucocytes. Il remarquait en outre que, si la quantité de sérum injecté était moindre, l'animal bien souvent ne mourait pas, mais une crise, analogue aux crises qui se produisent en cas de guérison, survenait 4 à 5 heures après l'introduction du sérum antispirochétien.

Nous avons repris ces expériences, en utilisant le sérum de lapins que nous avons immunisés par des injections intraveineuses et intrapéritonéales de cultures de spirochètes obtenues sur le milieu de Marchoux et Chorine, à partir d'argas infectés.

Deux lapins A28 et A29 ont été préparés : le lapin A28 pesant 2 kg. 830 a reçu en 25 jours : 3 injections intraveineuses de 3 cm^3 de cultures présentant en moyenne 50 spirochètes par champ microscopique (objectif, 8, ocul., 4) et 6 injections intrapéritonéales de 4 à 5 cm^4 des mêmes cultures. Le lapin A29 pesant 2 kg. 450 a reçu dans le même temps : 2 injections intraveineuses de 2 cm^3 des mêmes cultures et 7 injections intrapéritonéales de 4 à 5 cm^3.

Nous n'avons rien noté de particulier au cours de la préparation des lapins : leur poids n'a pas varié et la température maxima observée fut de 39°8 pour le lapin A28 et de 39°6 pour le lapin A29, et ce, dans les quinze premiers jours, après quoi la température resta aux environs de 39°3 pour le premier et de 39°1 pour le second.

Le 25e jour nous avons prélevé du sang par ponction veineuse sur les animaux préparés. Leur sérum mis en présence de cultures très riches (70 spirochètes par champ microscopique), à raison de 2 gouttes de sérum pour 2 gouttes de cultures, s'est montré agglutinant pour les spirochètes de la façon suivante : les spirochètes « s'accrochent » les uns aux autres, « s'emmêlent » en quelque sorte, perdent très rapidement mais progressivement leur mobilité et forment en définitive des amas étoilés plus ou moins volumineux ; au bout de 15 à 20 minutes, il n'y a plus d'éléments libres. Si l'on porte ce mélange à parties égales de cultures et de sérum antispirochétien, à l'étuve à 37°, au bout de cinq minutes on ne trouve plus de spirochètes libres ; les amas sont formés comme précédemment, mais on note aussi la présence de parasites isolés, non agglutinés aux autres, recroquevillés sur eux-mêmes en « ipsagglutination » suivant l'expression de Chatton. La température de 37° favorise donc l'action du sérum spécifique sur les parasites et c'est là, sans doute, un phénomène qui intervient pour activer l'agglutination *in vivo* dans les vaisseaux d'une poule infectée et dont la température avoisine 43°.

Nous avons, par ailleurs, préparé trois poules dont deux ont été infectées par la piqûre des argas et la troisième par inoculation intramusculaire de 1 cm³ de cultures de spirochètes (30 à 40 parasites par champ microscopique). Des deux poules infectées par les argas, l'une est morte le 3ᵉ jour, sans qu'il fût possible de déceler des spirochètes dans son sang : il est probable que ces organismes pathogènes s'y trouvaient en abondance sous la forme inconnue et ultramicroscopique découverte et étudiée par MARCHOUX et CHORINE.

L'autre poule (n° 64) fit une infection régulière perdant 80 grammes en 4 jours, avec une élévation de la température à 43°2 le 4ᵉ jour. Elle présentait alors une centaine de spirochètes par champ microscopique dans le sang. L'inoculation intraveineuse de 8 cm³ de sérum du lapin A28 antispirochétien, après prélèvement préalable de 6 cm³ de sang, provoqua la mort de l'animal dans les quelques minutes qui suivirent l'injection. Un examen du sang du cœur pratiqué au moment de la mort ne permit de rencontrer ni spirochètes libres, ni agglutinats.

La poule n° 85 inoculée avec les cultures fit aussi une maladie régulière et présentait au 5ᵉ jour, 50 spirochètes environ par champ microscopique. Elle reçut 8 cm³ de sérum du lapin A28, par la voie intraveineuse, sans accident aucun. Cinq minutes après l'injection, le sang ne présentait plus de spirochètes, ni libres, ni agglutinés. Une semaine après cette injection de sérum, l'animal avait repris son poids et sa température normale. Nous avons noté une chute rapide de la température après l'injection de sérum, de 43°7 avant celle-ci, elle était tombée à 41°3 quinze minutes après.

Une poule neuve fut injectée par la même voie, en même temps, avec le même sérum, elle ne présenta aucun accident ni immédiat ni tardif.

En conclusion : 1° le sérum de lapin préparé par des injections répétées de cultures de spirochètes obtenues à partir des argas infectés, agglutine *in vitro* les spirochètes de ces cultures et les tue. La température de 37° active cette agglutination.

2° Chez une poule naturellement et fortement infectée, ce sérum introduit par la voie veineuse, a provoqué la mort immédiate. Ce même sérum injecté de la même façon à une poule infectée par une injection intramusculaire de cultures spirochétiennes n'a provoqué aucun accident. Dans les deux cas, après l'injection, les spirochètes avaient disparu du sang et on n'y voyait pas d'agglutinats.

3° En acceptant l'hypothèse de LEVADITI, nous dirons que l'injection intraveineuse d'un sérum de lapin préparé à l'aide de spirochètes de culture, agit comme un sérum de poule guérie d'une infection spirochétienne.

4° Il tue lorsque le nombre de spirochètes avoisine 100 par champ microscopique et guérit lorsque ce nombre tombe à la moitié.

Bibliographie

Marchoux et Salimbeni. — La spirillose des poules. *Ann. Inst. Pasteur*, 1903, t. XVII, p. 569.

Levaditi. — Contribution à l'étude de la spirillose des poules. *Ann. Inst. Pasteur*, 1904, t. XVIII, p. 129.

Levaditi et Manouélian — Nouvelles recherches sur la spirillose des poules. *Ann. Inst. Pasteur*, 1906, t. XX, p. 593.

E. Landauer — Sur la culture du spirochète des poules. *Ann. Inst. Pasteur*, 1931, t. XLVII, p. 667.

DEUX CAS D'ICTÈRE AVEC SPIROCHÉTURIE

Par J. QUÉRANGAL des ESSARTS

Les deux malades qui font l'objet de cette communication ont été atteints d'un ictère franc au cours duquel on a constaté, à plusieurs reprises et en assez grande abondance, la présence de spirochètes dans leurs urines.

Observation I. — M. R..., matelot, âgé de 18 ans, est embarqué sur le croiseur-cuirassé *Dunkerque* à Brest. Au retour d'une permission passée au Mans du 20 novembre au 11 décembre 1937, il a fait une angine pultacée puis un ictère qui a motivé son hospitalisation. A son entrée à l'Hôpital Maritime le 25 décembre, il présentait une coloration jaune-soufre des téguments et des muqueuses. Ses urines très foncées contenaient des pigments et des sels biliaires mais ni albumine, ni sang, ni pus, ni cylindres. Les selles étaient décolorées. La température était de 36°5. On n'a d'ailleurs constaté aucune élévation thermique pendant toute l'évolution de la maladie.

Le foie de dimensions normales n'était pas douloureux à la pression et la vésicule biliaire n'était pas perceptible. La rate légèrement augmentée de volume était percutable sur trois travers de doigt. L'abdomen était souple sans points sensibles. Il n'y avait aucun signe d'embarras gastrique, pas de vomissements, pas de nausées, pas de diarrhée. La langue était nette.

Rien de notable à l'examen des différents organes. Pas de signes méningés, ni de phénomènes nerveux. Pas d'hémorragies.

Le taux d'urée sanguine était de 0,37 par litre. Les réactions sérologiques de la syphilis étaient négatives.

L'examen des culots de centrifugation des urines prélevées aseptiquement par sondage vésical les 29, 31 décembre et 3 janvier, montrait de nombreux spirochètes d'environ 12 μ de longueur dont les extrémités étaient recourbées et effilées et les spires assez régulières.

L'inoculation au cobaye des culots de centrifugation des urines faite à trois reprises les mêmes jours ne détermina chez cet animal aucun phénomène pathologique. De même l'inoculation du sang resta négative.

A partir du 1er janvier, la coloration jaune des téguments s'est atténuée, les urines se sont éclaircies L'état s'est amélioré très rapidement et, après quelques jours de convalescence, ce marin quittait l'hôpital. Dans la suite il n'a présenté aucune manifestation morbide.

Observation II. — A..., ouvrier à l'arsenal de Brest, âgé de 51 ans, est employé au nettoyage des bassins du port. Malade à domicile depuis le 19 décembre 1937, il est hospitalisé le 27 du même mois avec le diagnostic d'insuffisance hépatique.

Son passé est assez chargé du point de vue pathologique. Pendant la guerre il aurait été traité pour coliques hépatiques et depuis, à plusieurs reprises, pour des congestions du foie. En 1933, il a été hospitalisé pour cholécystite. Ces dernières années, il prétend avoir constamment souffert du foie. A son entrée à l'hôpital, il présentait un ictère franc caractérisé par une coloration jaune intense des téguments prenant à la face une teinte orangée. Les urines peu abondantes étaient fortement bilieuses et contenaient des pigments, des sels biliaires et de l'urobiline, mais ni sang, ni pus, ni albumine, ni cylindres. Les selles étaient complètement décolorées. La température était de 38°7.

Le foie augmenté de volume mesurait 18 cm. sur la ligne mamillaire. On ne percevait pas la vésicule biliaire mais toute la région sous-hépatique était douloureuse à la pression. Une radiographie faite ultérieurement n'a pas permis de déceler des calculs dans la vésicule. La rate était percutable mais non palpable.

Un transit gastro-intestinal n'a montré à la radio aucune lésion appréciable de l'estomac, du duodénum, ni de l'intestin.

Les appareils pulmonaire et cardio-vasculaire ne présentaient rien d'anormal. Pas d'hémorragies, sauf quelques épistaxis au début. Pas de phénomènes nerveux, à part quelques élancements douloureux dans les mollets et les muscles lombaires.

Les examens de laboratoire ont donné les résultats suivants :

Taux d'urée : 0,18 et 0,29 par litre de sang.

Séro-diagnostics T. A. B., mélitensis, protéus : négatifs.

Hémocultures tous germes : négatives à deux reprises.

Réactions sérologiques de la syphilis : négatives.

Formule sanguine : forte leucocytose avec polynucléose à 90 o/o.

Les 1er, 2 et 23 janvier, on trouve dans les culots de centrifugation des urines prélevées aseptiquement de nombreux spirochètes fins et longs aux extrémités recourbées. Des cobayes inoculés et réinoculés à plusieurs reprises avec le sang et les urines n'ont présenté aucun phénomène pathologique.

Pendant près de deux mois, l'affection dont est atteint cet ouvrier poursuit son évolution sans modification notable des symptômes présentés. L'ictère conserve la même intensité, les urines restent aussi rares et aussi foncées, les selles sont toujours complètement décolorées. La fièvre persiste depuis le début, elle est de type intermittent à grandes oscillations quotidiennes avec poussées vespérales. L'état général est profondément atteint.

A partir du 15 février la température tend à se stabiliser au voisinage de la normale, avec de temps à autre quelques poussées fébriles. L'ictère s'atténue. Le foie diminue de volume, les urines deviennent plus abon-

dantes et plus claires. L'état général s'améliore et lentement le malade semble s'acheminer vers la convalescence. Il sort de l'hôpital le 22 mars.

Après un mois de repos, il est de nouveau hospitalisé. Il se plaint de douleurs abdominales en ceinture et d'inappétence. Il présente encore du subictère et de la diarrhée. Son foie mesure 16 cm. Une nouvelle radioscopie du tube digestif montre son intégrité.

A la fin d'une convalescence de deux mois, il rentre à l'hôpital le 4 juillet accusant des crises douloureuses très violentes dans la région vésiculaire s'accompagnant d'irradiations dans les lombes et vers l'épaule droite. Il persiste une teinte subictérique des téguments. Le foie est toujours augmenté de volume et douloureux. Cependant l'état général s'est sensiblement amélioré. Après quelques jours d'hospitalisation, ce malade regagne son domicile pour achever sa convalescence.

En somme ces deux malades ont présenté de la spirochéturie au cours d'un ictère franc. Pour le premier, il s'agissait d'un ictère apyrétique et bénin qui a guéri en quelques jours sans complication alors que le second était atteint d'un ictère grave, fébrile et persistant. Nous avons cherché à déterminer les rapports de ces syndromes et leur cause étiologique.

Nous avons d'abord envisagé le diagnostic de spirochétose ictéro-hémorragique. La maladie de Mathieu-Weil peut en effet se manifester par toute une série d'ictères allant des formes les plus légères aux plus graves et même se traduire par des infections sans ictère, parmi lesquelles celles à symptomatologie méningée décrites par Costa et Troisier sont les mieux étudiées.

Le premier malade ne présentait aucun des grands signes de la spirochétose ictéro-hémorragique mais l'ictère bénin dont il était atteint pouvait, à la rigueur, se rapporter à une des formes frustes de la maladie signalées par Garnier et Reilly, en 1917. Pour le second, l'ictère s'accompagnant d'une température élevée avec oscillations suivies de courtes périodes d'apyrexie et de rechutes et l'atteinte de l'état général constituaient un ensemble symptomatologique évoquant assez bien l'idée d'une maladie de Mathieu-Weil. Nous avons demandé au Laboratoire de confirmer ce diagnostic.

L'examen des culots de centrifugation des urines prélevées par sondage vésical montrait, après imprégnation argentique, des spirochètes dont les caractères étaient bien ceux du genre *leptospira*, c'est-à-dire se présentant comme des filaments ondulés longs de 10 à 20 μ dont les spires étaient peu nombreuses et dont les extrémités étaient recourbées et effilées. Nous ne pouvions cependant baser leur identification sur leur seule morphologie d'autant que leur apparition précoce dans les urines et leur abondance paraissaient assez anormales. Dans la spirochétose ictérogène, l'élimination urinaire ne se fait guère avant le 15e jour et elle s'accompagne habituellement d'albuminurie et de rétention azotée, signes qui faisaient défaut dans ces deux cas.

Les inoculations au cobaye du sang et de l'urine de nos malades restèrent absolument négatives bien que nous eûmes pris la précaution d'utiliser des animaux jeunes et de renouveler les inoculations à trois reprises.

Sans doute pouvait-on penser que ces recherches perdaient de leur valeur du fait que les urines inoculées étaient chargées de sels biliaires qui ont la propriété de lyser les spirochètes. Sur les préparations imprégnées à l'argent nous avions d'ailleurs constaté la présence de spirochètes altérés et fragmentés, cependant la plupart étaient intacts et l'examen à l'ultra-microscope montrait de nombreux parasites bien mobiles et doués de mouvements actifs.

A défaut de confirmation par l'inoculation à l'animal, nous avons eu recours à l'épreuve du séro-diagnostic de MARTIN et PETTIT. A cet effet, nous avons adressé au laboratoire de M. le professeur PETTIT les sérums de nos malades prélevés quinze jours après le début de l'affection. Le séro diagnostic a été négatif pour l'un comme l'autre et une seconde recherche demandée dix jours plus tard pour le deuxième malade resta négative.

Les résultats de laboratoire, par leur négativité, incitaient à conclure que les spirochètes trouvés dans les urines n'étaient pas ceux de la spirochétose ictéro-hémorragique tout au moins dans sa forme la plus différenciée. A côté de la leptospirose ictéro-hémorragique, on distingue en effet deux affections voisines qui, tout en présentant les mêmes caractères essentiels, en diffèrent par des réactions particulières. L'une due à *Leptospira canicola* est une spirochétose transmise à l'homme par le chien. Elle a été étudiée en Allemagne et en Hollande sous le nom de typhus du chien ou maladie de STUTTGART. Cette affection qui semble encore inconnue en France est due à un spirochète isolé du sang de l'homme et du chien par SCHUFFNER et KLARENBERG ; elle se manifeste par des phénomènes de gastro-entérite infectieuse avec subictère. L'autre est provoquée par *Leptospira grippo-typhosa*, c'est la fièvre des boues ou des marais d'Europe Orientale. Observée en Russie en bordure des grands fleuves et d'origine hydrique, elle se manifeste par un syndrome typique sans ictère, au cours duquel on note de la spirochéturie.

Les recherches récentes sur l'immunité croisée tendent à prouver que les spirochètes incriminés dans ces affections ne constituent pas des espèces autonomes, mais doivent être tenus pour des variantes du spirochète d'IDO et INADA, en différant cependant par leurs propriétés sérologiques.

Nous n'avions pas à envisager pour ces malades l'éventualité de spirochétoses exotiques puisqu'ils n'avaient pas quitté la France.

En définitive, il nous restait deux interprétations possibles pour expliquer la spirochéturie de nos ictériques.

Pour le second malade, considérant à la fois le caractère infectieux de son ictère, sa longue courbe thermique à grandes oscillations, l'aspect morphologique des spirochètes trouvés dans les urines, leur manque d'action pathogène pour le cobaye jeune et tenant compte des séro-diagnostics négatifs, nous pouvions penser nous trouver en présence de *Spirocheta pettiti* dont M. Fiessinger a montré la ressemblance avec *Leptospira* d'Ido et Inada, attirant ainsi l'attention sur une cause possible d'erreur dans le diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique. Ce spirochète a été découvert dans une maladie infectieuse et épidémique, décrite pour la première fois en 1917 au port de Lorient, par les Médecins de la Marine Manine, Cristau et Plazy ; elle a été revue à Paris par MM. Netter et Salinier. Cette affection dont la symptomatologie est très polymorphe, se traduit par un syndrome infectieux d'allure grippale, typhoïdique, méningée s'accompagnant ou non d'ictère mais au cours duquel on constate une abondante élimination urinaire de spirochètes dénués d'action pathogène pour le cobaye. Ces spirochètes constituent-ils les agents spécifiques de cette affection encore mal connue ou ne sont-ils que des germes de sortie dans des états infectieux dont ils ne sont pas la cause ? On ne saurait le préciser.

Cette notion de germes de sortie conduit à la seconde interprétation que nous avons adoptée pour le premier malade. La spirochéturie a été, en effet, signalée dans un certain nombre d'infections. C'est ainsi que MM. Blanchard et Lefrou ont isolé, dans des cas de bilieuse hémoglobinurique, un spirochète auquel ils furent tentés d'attribuer un rôle pathogène. Tel fut aussi le cas pour *Spirocheta gallicum* trouvé pendant la guerre par MM. Couvy et Dujarric de la Rivière dans le sang et les urines de soldats atteints de fièvre des tranchées, affection que l'on tient maintenant pour une variété de rickettsiose transmise par le pou.

Aussi bien, au cours des ictères, a t-on signalé le passage dans les urines de spirochètes non pathogènes. En 1917, MM. Noël Fiessinger et Edgar Leroy ont rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris deux cas d'ictère, l'un bénin du type catarrhal, l'autre infectieux plus grave qui s'étaient accompagnés de spirochéturie.

Si cette explication paraît la plus vraisemblable pour le premier de nos malades, elle est aussi admissible pour le second dont l'ictère peut être attribué à une angio-cholécystite chronique.

La conclusion pratique qui ressort de l'étude de ces observations est double. Du point de vue général, le fait de mettre en évidence

au cours d'un état infectieux des germes dans le sang ou les urines n'autorise à conclure à leur rôle étiologique que preuve faite de leur action pathogène. C'est faute d'avoir recherché cette preuve que des spirochètes ont pu être considérés comme cause de certaines infections dans lesquelles ils n'étaient que de simples témoins. Du point de vue particulier, la constatation d'une spirochéturie dans l'ictère est insuffisante pour imposer le diagnostic de maladie de MATHIEU-WEIL, il est nécessaire d'en apporter la confirmation par des méthodes biologiques dont la valeur est incontestable.

DIAGNOSTIC PAR LA PONCTION STERNALE D'UNE FORME MENTALE PURE DE TRYPANOSOMIASE HUMAINE (1)

(Intérêt de ce procédé d'exploration dans certaines maladies à protozoaires)

Par JOSPIN et GALLAIS

Le prélèvement de la moelle osseuse est devenue d'une pratique courante dans l'étude des maladies du sang. Son domaine s'est étendu et la bénignité de cette intervention en fait un procédé de recherche clinique courant et l'a déjà fait préférer à la ponction de la rate chez l'enfant (GIRAUD, BENHAMOU).

Nous avions prévu son application, en ce qui concerne la trypanosomiase, après avoir constaté avec Ch. ROBIN (2) la précocité et la constance de l'infestation de la moelle osseuse chez le cobaye inoculé avec *Tr. gambiense*. Un de nos camarades du Corps de Santé Colonial, GUIBERT (3), a publié depuis des constatations intéressantes chez l'homme.

Il nous a été donné récemment de devoir à la ponction sternale un diagnostic de trypanosomiase chez un tirailleur sénégalais, dans les conditions suivantes :

Le Tirailleur de 2e classe D... K..., entre à l'hôpital de Perpignan, en juin 1938. Bien que son état général semble parfait, il a été hospitalisé à la suite d'une note du Capitaine commandant son unité, qui a constaté

(1) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène Coloniales de Marseille, le 6 octobre 1938.

(2) ROBIN et JOSPIN. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1937.

(3) GUIBERT. *Annales Médecine et Pharmacie Coloniales*, 1938.

le comportement bizarre de l'homme. « Répond à côté des questions qui lui sont posées, raconte à ses camarades des histoires sans queue ni tête ».

L'examen clinique pratiqué à l'hôpital de Perpignan a noté des périodes de calme suivies de périodes d'agitation, pendant lesquelles il parle beaucoup et s'anime. Rire facile avec grimaces et gestes désordonnés; paroles incohérentes. L'examen physique est négatif.

Dans le service de neuro-psychiâtrie de l'hôpital Michel Lévy, sur lequel le malade a été évacué, l'examen psychiâtrique a noté un certain degré d'indifférence et une diminution sensible de l'attention. Le malade se présente plutôt comme un bradypsychique et ceci contraste avec les périodes d'excitation observées à Perpignan.

L'examen neurologique n'est pas absolument négatif et retient un syndrome cérébelleux léger caractérisé comme suit :

Démarche légèrement ébrieuse. Manœuvres à la Fournier très difficilement exécutées.

Hypotonie généralisée.

Fatigabilité, sans déficit moteur réel.

Tremblements des doigts ; mouvements vermiculaires de la langue.

Asynergie et dysmétrie légères.

Pas de troubles de la réflectivité.

Pas de troubles de la sensibilité. Sauf une hyperesthésie osseuse tout à fait nette, partout où la recherche de la sensibilité osseuse est possible.

Pas de troubles dans le domaine des paires craniennes : cependant myosis bilatéral, persistant à l'examen en chambre obscure, avec réactions lentes et faibles à la lumière.

Le malade est très somnolent. Il présente un prurit marqué, un peu d'œdème au niveau des lombes.

Au point de vue méningé, pas de syndrome méningé clinique, mais l'examen du liquide céphalo-rachidien donne :

Cytologie.	253 cellules au mm^3
Albumine	0,56
Chlorures	7,31
Sucre	0,46
R. de B.-W	négative

Absence de trypanosomes.

Il n'existe pas de ganglion accessible à la ponction.

L'examen du sang donne :

Globules rouges . . .	4.400.000 au mm^3
Globules blancs . . .	6.100 au mm^3
Mononucléose	44 o/o
Eosinophilie.	16 o/o
Azotémie	0,36

R. B.-W. +++ vérifiée au sérum chauffé.

La recherche des parasites sanguicoles, par le procédé des gouttes épaisses quotidiennes, ne permet pas de trouver de trypanosome. Des microfilaires d'*A. perstans* sont retrouvées à chaque examen.

La recherche des parasites après spléno-contraction à l'adrénaline a été également négative.

Elle l'a encore été après triple centrifugation.

Les faits se résument donc ainsi :

Chez un tirailleur sénégalais, originaire de la Côte d'Ivoire, en France depuis 14 mois, des troubles mentaux accompagnés de quelques signes cliniques en faveur de la trypanosomiase, et d'une réaction méningée avec hypercytose et hyperalbuminose, tous les procédés de recherche du trypanosome ont échoué. Ils ont été pratiqués avec une patience et des moyens difficiles à mettre en œuvre, en particulier à la colonie.

Aucun traitement n'avait été essayé.

La moelle osseuse, prélevée par ponction sternale, montre à l'état frais et sur des frottis colorés d'assez nombreux trypanosomes.

L'injection intrapéritonéale au cobaye de quelques gouttes de cette moelle osseuse diluée est positive.

Cobaye n° B 48. Inoculé le 19 juillet 1938.

Trypanosomes dans le sang le 20 septembre.

Ces faits se rapprochent trop des constatations expérimentales rapportées dans les notes antérieures pour ne pas devoir être retenus.

Nous ne voulons pas dire que la moelle osseuse de l'homme trypanosomé présente la même infestation constante et abondante que celle constatée chez l'animal d'expérience.

Nous ne voulons pas dire non plus, comme paraît le craindre Van den Branden (1) qui a expérimenté avec *Tr. brucei* chez le rat blanc, que la ponction sternale doive devenir un procédé d'exploration courante dans le diagnostic de la trypanosomiase humaine. Malgré sa bénignité, elle ne peut se comparer aux méthodes qui ont fait leurs preuves entre les mains des médecins appelés à prospecter et à soigner en secteur de prophylaxie.

Nous voulons attirer l'attention sur l'intérêt d'un complément d'enquête, par son moyen, dans les cas assez fréquents, peut-être de plus en plus fréquents, où la clinique fait soupçonner la trypanosomiase, sans que le laboratoire réussisse à la démontrer.

Pourquoi, dans notre cas, le trypanosome, relativement abondant dans la moelle osseuse n'était-il retrouvé nulle part ailleurs, alors qu'il existait une réaction méningée, avec de petits signes cliniques.

Y était-il cantonné pour une période de son évolution, amené par un tropisme particulier, relégué par les défenses de l'organisme?

Une modification par un traitement de l'évolution clinique habituelle ne peut pas être retenue, en tous cas.

D'autres constatations que nous avons été amenés à faire, en augmentant le nombre des examens de moelle osseuse, permettent

(1) Van den Branden. *Ann. Soc. Belge Médecine Trop.*

de penser que cette moelle osseuse est un procédé d'exploration plus fidèle que le simple examen du sang, comme CHEVALLIER l'a noté pour l'anémie cryptogénétique de BIERMER.

Chez le même malade, qui présentait des microfilaires d'*A. perstans* dans le sang périphérique, l'examen de la moelle osseuse ne manquait pas de les retrouver.

Mais chez un autre malade du même service, dont le sang examiné en gouttes épaisses pendant dix jours n'avait jamais rien montré, les frottis de moelle osseuse au même moment montraient un parasitisme par *Pl. præcox*, certains champs présentaient 3 ou 4 schizontes.

Il paraît enfin intéressant d'étudier les modifications du médullogramme dans ces cas : ce sera l'objet d'une note ultérieure.

Travail du Laboratoire de l'Ecole d'Application du Service de Santé Colonial.

BIBLIOGRAPHIE

BENHAMOU, NOUCHES. — Le médullogramme dans le paludisme aigu et le paludisme chronique. *Sté médecine d'Alger.*

PORTIER. — La ponction de la moelle osseuse et la ponction de la rate au cours du paludisme. *Algérie méd.*, nov. 1937.

RIVOALEN. — Le système réticulo-endothélial dans les maladies infectieuses coloniales et les affections à protozoaires. *Grandes Endémies Tropicales.*

NOUVEAU CAS DE PALUDISME A INCUBATION PROLONGÉE

Par A. GERMAIN et A. MORVAN

C'est une notion depuis longtemps établie que certains individus ne font leur premier accès de paludisme qu'à leur retour en France. Le plus souvent, ces paludismes à incubation prolongée éclatent au printemps, avec période de latence automno-hivernale (SWELLENGREBEL, KOUCHOLEWSKI) : tel le cas à *Plasmodium malariæ* présenté par MM. MORENAS et BRUN à la Société en novembre 1936. Mais il semble qu'en France on n'observe pas avec la même régularité que dans les pays nordiques cette éclosion printanière des paludismes retardés. Nous avons déjà rapporté à la Société en janvier 1937 un cas à *Plasmodium vivax* ayant éclaté en plein automne. Celui que nous présentons aujourd'hui a éclaté au début de l'été ; il présente en outre l'intérêt d'une association de *Plasmodium malariæ* et *vivax*.

Observation. — G. G..., 20 ans, matelot canonnier au 3e Dépôt, entre à l'Hôpital Maritime de Lorient le 30 juin 1938 à 17 heures pour paludisme. Il termine en effet un accès fébrile, au début duquel, à 14 heures, un prélèvement de sang pratiqué au Dépôt a montré des schizontes à tous les âges et des rosaces de *Pl. malariæ* (1).

Ce marin revient d'Extrême-Orient, où il a fait campagne pendant 2 ans sur le « Balny », canonnière du Haut-Yang-Tsé. Pendant ce séjour colonial, il n'a jamais été malade, n'a pas pris de quinine préventive, n'a jamais utilisé de moustiquaire. Il a quitté le Haut-Fleuve à Tchong-King le 13 février 1938, est descendu par vapeur de commerce jusqu'à Nanking, y a pris le train jusqu'à Canton, est arrivé par mer à Saïgon le 25 février, y a séjourné 4 jours à la caserne Francis Garnier avant de prendre le paquebot pour la France, est arrivé à Marseille le 17 mars. Il est allé passer sa permission de fin de campagne dans sa famille, à Langeais (Indre-et-Loire), région exempte de paludisme.

Pendant cette permission, le 26 juin, soit 4 mois après le départ de Saïgon et 4 mois 1/2 après le départ du Haut-Yang-Tsé, G. G... est pris brusquement à 14 heures d'un accès fébrile, avec les trois stades classiques de frissons, chaleur (température non mesurée) et sueurs, qui dure environ 6 heures.

Le 28 juin il rejoint le dépôt de Lorient, a encore à 14 heures un accès fébrile analogue au premier, mais ne passe pas la visite.

Le 30 juin, nouvel accès, à la même heure. G. G..., va à l'infirmerie, température : 40°4. Un prélèvement de sang fait immédiatement montre du *Pl. malariæ* à tous les stades ; c'est alors que le malade est hospitalisé. A 20 heures la température est retombée à 37°.

A la visite du lendemain, nous trouvons un sujet assez pâle ; la langue est légèrement saburrale ; le ventre est souple, non douloureux ; la rate est palpable, son pôle inférieur débordant de 3 cm. le rebord costal, percutable sur une hauteur de 9 cm., non douloureuse ; le bord inférieur du foie est nettement perçu sur la ligne mamelonnaire dans les inspirations profondes, sans douleur, et la hauteur de la matité hépatique à ce niveau est de 12 cm. Urines normales.

Devant la coïncidence de ce rythme fébrile tierce typique avec la présence de *Pl. malariæ* dans le sang, nous gardons le malade en observation sans traitement. Le 2 juillet, à 15 heures, éclate le 4e accès attendu (température : 40°4). Du sang prélevé dans la matinée donne : 3.400.000 G. R. ; hémoglobine, 70 o/o ; 3.200 G. B. ; poly. neutro., 65 ; éosino., 2 ; lympho. et moyens mono., 15 ; monocytes, 12 ; métamyélo. et myélo. neutro., 6 o/o ; présence de *Pl. vivax* et *malariæ*.

Nous instituons alors un traitement quinino-arsenical : chlorhydrate de quinine 2 g. *per os* chaque jour pendant 2 jours, cacodylate de soude 0 g. 20 sous-cutané chaque jour les 2 jours suivants, et ainsi de suite pendant 20 jours. Puis quinacrine 0 g. 30 par jour, pendant 5 jours, suivie de *præquine* 0 g. 03 par jour, pendant les 3 jours suivants.

Le malade fait encore un petit accès fébrile le 4 juillet (température : 38°6 à 15 heures) : du sang prélevé ce matin-là ne nous montre que du *Pl. vivax*, à tous les stades. Puis c'est l'apyrexie définitive.

Le 12 juillet l'examen hématologique est presque normal : 4.340.000 G. R. ; hémoglobine, 85 o/o ; 8 000 G. B. ; poly. neutro., 58 ; éosino., 3 ; lympho. et moyens mono., 39 o/o ; pas d'hématozoaires.

(1) Examens de laboratoire pratiqués par le docteur Maudet, chef du laboratoire de bactériologie.

Le 15 juillet, la rate n'est plus palpable et ne se percute plus que sur 6 cm. de hauteur.

Le 25 juillet elle n'est plus percutable que sur 2 cm. L'état général est excellent.

Par prudence, 10 jours après la fin du traitement d'attaque, nous faisons une nouvelle cure de quinacrine-præquine, du 11 au 18 août.

Examen de sang le 17 août : 4.650.000 G. R. ; hémoglobine, 85 o/o ; 7.000 G. B. ; poly. neutro, 69 ; éosino., 4 ; baso., 1 ; lympho. et moyens mono , 23 ; monocyte, 1 ; métamyélo. neutro., 2 ; pas d'hématozoaires.

G. G... part en congé de convalescence le 18 août.

Nous avons régulièrement suivi les réactions de séro-floculation de Chorine et de Trensz :

	Chorine	Trensz
5 juillet	14	28
12 »	14	44
19 »	16	51
26 »	8	44
2 août	15	46
9 »	2	30
16 »	3	31

Vernes $\Sigma = 0$, Wassermann et Meinicke négatifs dans le sang.

En résumé, paludisme primaire à forme d'accès fébriles intermittents d'emblée, ayant éclaté au début de l'été, avec incubation hiverno-printanière d'au moins 4 mois 1/2.

Ce marin n'a présenté pendant son séjour de 2 ans à la colonie aucun malaise pouvant faire penser à un paludisme larvé. Il n'a pas pris de quinine préventive, qui aurait pu en masquer les manifestations cliniques. A son retour en France, il a passé 3 mois de permission dans une région d'Indre-et-Loire exempte de paludisme et n'y a pas été en contact avec des paludéens. On ne peut déceler de cause seconde ayant pu déclencher l'extériorisation d'un paludisme jusque-là inapparent : en particulier pas de fatigue, pas de refroidissement, pas d'influence climatique ou saisonnière appréciable, à moins d'admettre la prolongation pendant tout le printemps des heureuses modifications humorales hivernales invoquées par Roubaud pour expliquer l'inactivité de l'hématozoaire pendant la saison froide.

L'association de *Pl. malariæ* et de *Pl. vivax* est assez rare pour mériter d'être soulignée. La présence de ce dernier est tout à fait banale ; mais celle de *Pl. malariæ* nous permet, croyons-nous, de situer la région où G. G... a été infesté. En effet, cette variété d'hématozoaire est exceptionnelle à Saïgon, où notre malade n'a d'ailleurs fait qu'une courte escale de 4 jours ; le domaine indochinois du *Pl. malariæ* est essentiellement le Laos (Farinaud). Par contre, dans le Haut-Yang-Tsé, si le *Pl. vivax* est le plus fréquem-

ment rencontré, il n'est pas exceptionnel de trouver le *Pl. malariæ*, comme nous l'a signalé ARRAUD, comme nous l'avons nous-même observé de 1923 à 1925 et de 1931 à 1933 ; POUPELAIN et JOUVEAU-DUBREUIL ont même publié des cas mixtes de paludisme comme le nôtre. Or le Haut-Yang-Tsé était le centre d'action de la canonnière de notre malade. C'est donc là très vraisemblablement que ce dernier s'est infesté, par conséquent 4 mois 1/2 au moins avant l'éclosion de son paludisme.

A PROPOS DES MANIFESTATIONS EXTRA-INTESTINALES DE LA LAMBLIOSE

Par J. FOURNIER

Depuis longtemps, de nombreuses publications ont attiré l'attention sur les lamblies (*Lamblia* ou *Giardia intestinalis*), flagellés susceptibles de parasiter tous les étages de l'intestin et fréquemment rencontrés dans les selles au cours de divers états pathologiques, comme d'ailleurs chez des sujets en apparence sains.

Les observations de côlites « à lamblies » ne se comptent plus. Mais l'importance pathologique, attribuée à ces parasites, s'est singulièrement accrue depuis que s'est généralisée la pratique du tubage duodénal selon la technique de MELTZER-LYON.

Leur présence, fréquemment constatée dans le liquide ramené par la sonde, semblait en effet permettre de conclure qu'ils pouvaient envahir le cholécyste, voire même les canaux biliaires intrahépatiques et proliférer à leur niveau.

La découverte, dans quelques cas, de lamblies dans des vésicules enlevées chirurgicalement ou au cours d'autopsies paraissait autoriser cette opinion.

Aussi, de nombreux auteurs admettent-ils l'existence de cholécystites dues à l'action *in situ* du parasite. Certains ont même avancé que le cholécyste constituait le réservoir où celui-ci se conservait et d'où, périodiquement, il infestait l'intestin.

On a décrit de nombreux épisodes douloureux pseudo-lithiasiques, des ictères, des hépatites aiguës ou chroniques, des cirrhoses et même un ictère avec hépato splénomégalie (CORDIER, LAGÈZE et WENGER) (1), comme ressortissant à une lambliose hépato-biliaire.

Récemment, certains vomissements acétoniques de l'enfant ont été rapportés par MORENAS à une lambliose vésiculaire dont il porte le

(1) CORDIER, LAGÈZE et WENGER. *Lyon méd.*, 29 septembre 1935

diagnostic à la suite de la mise en évidence de ces parasites dans le liquide de tubage duodénal.

Le même auteur envisage en outre cette étiologie pour expliquer un syndrome vomissements-polynévrite de l'adulte, amélioré à la suite d'un traitement par le stovarsol, sans guérison parasitologique (1).

On a voulu faire ressortir à la même origine des troubles cardio-vasculaires, des crises d'asthme et même une maladie d'Addison (Dreyfus) (2).

Enfin le domaine pathologique des lamblies s'étendrait même jusqu'aux affections oculaires où Barraquer (3) les a incriminées à l'origine de certaines choroïdites, d'irido-cyclites, de lésions inflammatoires oculaires et de lésions hémorragiques rétiniennes. La coexistence de ces lésions avec une diarrhée « à lamblies », leur régression à la suite d'un traitement dirigé contre cette diarrhée (stovarsol), l'ont engagé à supposer qu'elles étaient dues à la lambliose.

A l'opposé, se dessine une autre tendance, contestant aux lamblies un pouvoir pathogène aussi étendu, en se basant sur les arguments suivants :

— Leur présence dans le liquide de tubage duodénal n'implique pas leur origine biliaire.

— Leur mise en évidence dans la vésicule même ne s'est produite indubitablement qu'à de rares occasions (6 observations seulement à notre connaissance).

Plus nombreux, cependant,sont les cas où, chez des sujets présentant des lamblies dans leur liquide de tubage duodénal, la vésicule s'est montrée, à l'intervention, indemne de parasites et où la cholécystectomie n'a pas fait disparaître les flagellés du liquide ramené par la sonde d'Einhorn.

Certains auteurs cependant admettent que, lorsque les lamblies existent uniquement ou prédominent nettement dans la bile B alors que la bile A en est indemne ou très peu parasitée, cela permet d'affirmer que la vésicule les héberge (Desgeorges) (4). Mais on peut objecter à cela que le sulfate de magnésie injecté par la sonde provoque un enrichissement en lamblies du liquide duodénal par décapage de la muqueuse de l'intestin et contraction de sa musculeuse.

(1) *Soc. Méd. des Hôp.*, 12 février 1937.
(2) *Wiener Klinische Wochenschrift,* 6 août 1937.
(3) *Bull. Soc. Path. Ex.*, n° 1, 1938.
(4) Contribution à l'étude de la lambliose des voies biliaires. *Thèse Lyon,* 1935.

Sans doute, l'injection sous-cutanée d'extraits post-hypophysaires, employée comme cholagogue au lieu de l'injection de sulfate de magnésie par la sonde, a pu donner le même enrichissement. Mais, par ce procédé, si l'action décapante sur la muqueuse est évitée, par contre l'action leïo-constrictive sur la musculeuse duodénale ne l'est pas.

Les observations faites sur des animaux parasités par les lamblies et les résultats expérimentaux témoignent tous contre l'envahissement des voies biliaires. Aussi bien la bile ne semble pas constituer un milieu favorable à la nutrition du parasite.

Quant à l'argument thérapeutique, il tombe du fait des guérisons cliniques obtenues sans guérison parasitologique.

D'après ces données, l'habitat normal et exclusif des lamblies se limite dans tous les cas au tractus intestinal.

Les auteurs qui se rallient à cette manière de voir admettent cependant que, par action réflexe ou secondaire, elles peuvent engendrer des troubles à distance, hépatiques, vésiculaires ou autres.

La richesse des parois intestinales en terminaisons nerveuses, l'absorption de produits toxiques ou le passage de germes infectieux à travers une muqueuse ulcérée peuvent expliquer ces phénomènes.

*
* *

Dans une précédente communication (1), l'hypothèse d'une lambliose hépato-biliaire nous avait paru séduisante pour expliquer un syndrome douloureux de l'hypochondre droit. Il est possible que, dans des cas sans doute assez exceptionnels, pareille étiologie puisse être retenue.

Toutefois l'observation de différents malades parasités par des lamblies nous a amené à penser qu'il y a danger à s'arrêter trop facilement au diagnostic de lambliose soit par action directe des flagellés, soit par troubles réflexes ou toxi-infectieux secondaires.

Les lamblies sont des parasites trop banaux des voies digestives pour ne pas être rencontrées au cours d'examens pratiqués à l'occasion de désordres dans la production desquels elles ne sont pour rien, ou ne sont que pour peu de chose. Clore ses investigations à la suite de leur découverte dans les selles ou dans le liquide de tubage duodénal serait s'exposer à méconnaître la cause véritable des troubles envisagés. Cela surtout lorsqu'il s'agit de manifestations extra-intestinales et, en particulier, hépatiques ou vésiculaires. En pathologie tropicale, c'est le plus souvent l'amibiase qui risque d'être

(1) Présence de lamblies dans la bile provoquée après cholécystectomie. *Bull. de la Soc. de Path. Ex.*, 9 juin 1937.

ainsi méconnue. Mais elle est loin d'être la seule affection dans ce cas, et voici deux exemples où la mise en évidence de lamblies dans le liquide de tubage duodénal n'a eu, en fin de compte, que la valeur d'un épiphénomène négligeable, alors qu'elle paraissait, au début, susceptible d'expliquer la maladie.

Observation I. — Au mois d'avril 1937, il nous a été donné d'examiner dans le service d'hôpital du docteur Malval, professeur à l'Université l'Aurore à Shanghaï, un enfant de 8 ans qui souffrait d'une cirrhose hypertrophique du foie avec ascite et splénomégalie. Les investigations parasitologiques et sérologiques étaient muettes, sauf en un point : les selles de ce petit malade contenaient des kystes de lamblies et ses biles B et C grouillaient littéralement de formes végétatives, alors qu'on n'en pouvait trouver dans la bile A.

Néanmoins, notre confrère, exerçant en Chine depuis longtemps, était trop averti pour rapporter à cette découverte la cause de la maladie.

Dans la vallée du Yang-tse, de telles cirrhoses sont plus souvent le fait du *Schistosoma japonicum*, mais les œufs de ce parasite peuvent n'apparaître dans les selles que par épisodes coupés de longues périodes de latence.

Il ne se lassa donc point d'examiner et de faire examiner les selles de son malade où finalement les œufs caractéristiques du *Schistosoma japonicum* furent mis en évidence à l'Institut Pasteur de Changhaï.

Observation II. — Au mois de mai de la même année, nous eûmes à soigner, à l'Infirmerie de Garnison de Changhaï, un soldat français, amibien ancien, qui souffrait de crises douloureuses de la région de l'hypochondre droit. Ces crises survenaient à l'occasion d'efforts, elles étaient brèves (quelques heures au plus). La douleur s'irradiait vers l'abdomen de façon diffuse et jamais vers l'épaule. Dans leur intervalle, il ne persistait aucun endolorissement permanent, mais le foie, non hypertrophié, paraissait anormalement sensible à l'ébranlement en masse. Par ailleurs, on ne faisait aucune constatation pathologique notable. Il s'agissait d'un sujet très robuste, à courbe de poids ascendante et qui n'avait jamais de fièvre.

L'examen des selles ne montrait pas autre chose que de nombreux kystes de lamblies et, dans le liquide de tubage duodénal, on trouvait quantité de formes végétatives de ces parasites, sans qu'elles prédominassent nettement dans la bile B.

L'émétine (80 cg. pour 77 kg. de poids du malade à plusieurs reprises), le stovarsol, le tétrachlorure de carbone, le salicylate de

bismuth ne donnèrent de guérison ni clinique, ni parasitologique. Après le salicylate de Bi seulement, on ne trouva plus de lamblies dans les selles pendant plusieurs semaines, mais on les trouvait toujours dans le liquide de tubage duodénal ; puis elles réapparurent dans les selles.

Dans le liquide de tubage duodénal, on pouvait observer que tantôt elles prédominaient nettement dans la bile B, tantôt elles étaient également réparties dans les trois échantillons.

Au mois de janvier 1938, un traitement par la quinacrine *per os* fit disparaître les lamblies des selles et de la bile provoquée où on ne les a plus retrouvées depuis lors. Mais les crises douloureuses continuèrent à se reproduire.

A l'occasion de l'une d'elles, plus intense, au mois d'avril 1938, le Médecin Capitaine Brunati, assistant des hôpitaux coloniaux, chirurgien des salles militaires de l'hôpital, porta le diagnostic d'appendicite et opéra le malade.

Cette opération lui montra un appendice rétro-cœcal très haut situé. La pointe arrivait au niveau de l'angle colique droit. Cet appendice, turgescent et friable, était malade depuis longtemps, ainsi qu'en témoignaient de nombreuses adhérences avec les organes voisins.

Le siège anormal de l'appendice malade, l'étendue des adhérences expliquaient les crises douloureuses de l'hypochondre droit que l'intervention a fait disparaître.

Conclusion. — Nous rapportons ci-dessus deux observations, l'une de cirrhose, l'autre d'un syndrome douloureux de l'hypochondre droit. Dans l'un et l'autre cas, les selles et la bile provoquée du malade contenaient de nombreuses lamblies. Les circonstances cliniques, les constatations parasitologiques et l'importance accordée par une littérature récente à ces constatations pouvaient faire envisager le diagnostic de lambliose hépato-biliaire.

Pourtant des examens de laboratoire dans le premier cas et une intervention chirurgicale dans le second ont établi qu'il s'agissait respectivement d'une bilharziose artério-veineuse et d'une appendicite chronique.

En présence de troubles extra-intestinaux associés ou non à une diarrhée, nous pensons qu'il ne faut pas se hâter d'attribuer un rôle déterminant aux lamblies qu'on aura pu découvrir dans les selles ou dans la bile provoquée.

Il sera prudent, sans s'arrêter à l'hypothèse de répercussivité sympathique ou toxi-infection secondaire, de poursuivre au delà les investigations cliniques et les recherches de laboratoire.

Institut Pasteur de Changhaï.

Discussion.

M. R. Deschiens. — A l'occasion d'une communication présentée par M. Fournier à la Séance du 9 juin 1937 de notre Société, j'ai exposé ou plutôt rappelé : 1° que les localisations indiscutables de *Giardia intestinalis*, syn. *Lamblia intestinalis*, au niveau des voies biliaires, étaient très rares ; 2° que l'épreuve des trois biles A, B et C obtenues par tubage duodénal ne permettait pas d'affirmer l'origine vésiculaire des lamblies observées dans la bile B. Je faisais ressortir, à ce propos, qu'il convenait d'être très réservé avant d'attribuer aux lamblies certaines manifestations hépatiques évoluant chez des sujets montrant, en effet, des lamblies dans la bile B ou dans les selles.

Les deux observations que M. Fournier nous communique s'ajoutent aux exemples qui justifiaient déjà le bien-fondé de la réserve susdite.

Une action pathogène des lamblies ne résulte pas nécessairement de leur présence dans l'intestin ou dans les voies biliaires. On sait, en effet, et cela paraît vrai pour la plupart des Protozoaires intestinaux susceptibles d'une adaptation pathogène, qu'il existe des porteurs sains et des porteurs malades de lamblies, *Giardia intestinalis* pouvant probablement : soit être toléré sans réaction, au moins momentanément, par l'intestin, soit se montrer directement pathogène pour celui-ci, soit contribuer à une action pathogène comme facteur auxiliaire ou comme agent de complication. Il en résulte qu'une bonne attitude de pratique médicale consiste non seulement à penser à une infestation à *Giardia* dans certains états digestifs ou même hépatiques, mais aussi à établir, le parasite étant décelé, que celui-ci participe à l'état pathologique et dans quelle mesure.

Je profite de l'occasion que me donne cette discussion pour souligner que le rôle pathogène éventuel de *Giardia intestinalis* dans certaines entérites ou entéro-côlites, chez l'homme, paraît solidement établie par l'épreuve thérapeutique, c'est-à-dire par les disparitions parallèles des parasites et des accidents pathologiques sous l'influence d'un traitement médicamenteux approprié. Les cas de guérison assez nombreux obtenus par E. Marchoux dans la lambliose par le traitement avec les dérivés de l'acide amino-oxyphénilarsinique (Stovarsol, Tréparsol) et par moi-même avec les sels de bismuth *per os* à hautes doses, étaient déjà de nature à entraîner la conviction, mais le traitement spécifique et constamment efficace

de cette infection par les dérivés de l'acridine (Quinacrine, Atébrine) décelé par GALLI-VALERIO et confirmé par P. MARTIN, TANGUY, A. FAGOT, L. BRUMPT, ROSSIER, HEIM, TECON, est une preuve au moins pratique, du pouvoir pathogène éventuel des lamblies.

QUELQUES REMARQUES SUR LES ARTHRITES PAR VER DE GUINÉE

Par P. HUARD

Les arthrites par *Dracunculus medinensis* sont signalées dans tous les traités de pathologie exotique, mais il n'en a été publié qu'un petit nombre d'observations dans la littérature française. En 1930, nous en rassemblions seulement 12 observations dont 5 personnelles avec notre maître BOTREAU-ROUSSEL (1). Depuis, ont paru celles de JOURNÉ et de GAILLARD et SICÉ (2), ce qui porte à moins de 20 le total des faits connus. Nous sommes assez mal renseignés sur la fréquence de ces arthrites par rapport aux cas de draconculose. Notons qu'à Marseille, il a été observé en 1931 3 arthrites sur 38 filariens, dans le service du professeur BOTREAU-ROUSSEL. C'est dire que les lésions articulaires ne sont pas très rares au cours de l'évolution de la draconculose. Toutes les articulations peuvent être intéressées. Le cou-de-pied et surtout le genou sont les plus fréquemment touchés.

Le *diagnostic* de ces lésions peut être très ardu. A la période d'état, la confusion est possible avec les différentes sortes d'arthrite aiguë. A la période de fistulisation, la confusion avec la tuberculose a été signalée. Chaque fois que le ver n'est pas vu, on est, en effet, réduit à des hypothèses. Avec notre ami DÉJOU, nous avons essayé de faciliter le diagnostic en faisant des intradermo-réactions à l'aide de produits tirés de *Dracunculus medinensis*. Bien que notre échec ait été complet, il nous semble que ces essais mériteraient d'être poursuivis.

La radiographie n'est d'aucun secours. Les vers ne sont visibles que lorsqu'ils sont calcifiés, c'est-à-dire en général non pathogènes (3). Un point qui nous paraît capital est l'examen bactériologi-

(1) *Soc. Path. Exot.*, 1930, p. 1020.

(2) Les arthrites purulentes provoquées par *Dracunculus medinensis* et leurs séquelles. *Marseille Médical*, 1936.

(3) Lorsqu'un service de chirurgie comprend de nombreux blessés noirs, de ceux qu'on appelle à tort « Sénégalais », on a l'occasion de faire radiogra-

que par des ponctions précoces et répétées. Il faut, en effet, distinguer dans ces arthrites deux groupes bien distincts :

1° Les *arthrites puriformes aseptiques ;*

2° Les *arthrites septiques* par infection soit apparemment primitive, soit secondaire.

Il ne semble pas que cette distinction chirurgicalement si importante ait été suffisamment mise en valeur dans les traités de pathologie exotique.

Après Oudard, Ploye et Jean, nous avons, avec le médecin-général Botreau-Roussel, attiré l'attention sur les *arthrites puriformes aseptiques* produites chez les noirs par les vers de Guinée. Nous ne reviendrons pas ici sur leur pathogénie. Signalons qu'elles guérissent volontiers, après de simples ponctions articulaires. Elles sont généralement très bénignes.

Nous voudrions aujourd'hui signaler la possibilité d'*arthrites purulentes septiques* causées par *Filaria medinensis.*

Ces lésions ont été observées, il y a bien longtemps déjà, au Sénégal par Béranger-Féraud (1) (1860) et par Joubert (1864). Le malade de Béranger-Féraud mourut, malgré une double arthrostomie, par infection purulente et ostéomyélite aiguë du tibia. Celui de Joubert guérit par ankylose après fistulisation spontanée de plusieurs abcès péri-articulaires. La malade de Gaillard et Sicé présenta, à l'âge de 5 ans, un ver pararticulaire (genou droit). Une arthrite suppurée se déclara bientôt, suivie, 4 mois après, de l'élimination d'un gros séquestre osseux. Le genou, immobilisé sur un billot de bois, suppura pendant 1 an, avec des poussées infectieuses très graves. L'enfant essayant ensuite de marcher se luxa la jambe en arrière et en dehors. Devenue adulte, « cette « grave infirmité ne limite pas exagérément l'activité du sujet qui « s'y est adapté ; à l'instar des autres femmes, elle vaque aux tra- « vaux domestiques, pile le mil, porte même des charges sur la « tête, se montrant capable de faire à pied de longues étapes. Le « passage de la position assise à la station debout donne lieu à une « manœuvre aussi rapide que précise : elle incline le tronc à gau- « che et en avant, pour prendre appui au sol sur ses mains, elle

phier un grand nombre de « genoux », hospitalisés pour les raisons les plus diverses. On est alors frappé de voir, chez nombre d'entre eux, une proportion considérable de vers calcifiés, parfaitement visibles à la radiographie, sans aucune préparation et siégeant à proximité de la synoviale articulaire, comme on peut s'en convaincre par des stéréo-radiographies.

(1) Béranger-Féraud observa la destruction du cartilage des surfaces articulaires. « Les surfaces osseuses des deux condyles du fémur et des pla- « teaux articulaires du tibia sont cariées ; du côté du fémur, la maladie de « l'os s'arrête aux condyles ; du côté du tibia, elle a gagné toute la portion « supérieure de l'os et s'étend jusqu'à la tubérosité antérieure ».

« soulève alors son bassin, fléchit le membre inférieur gauche et, « par un mouvement de circumduction autour de la hanche droite, « mobilise le membre infirme, amène le pied à reposer par terre. « A ce moment, le membre inférieur gauche se détend et permet « le redressement complet du corps » (Gaillard et Sicé).

Dans la région du Niger, les auteurs ont observé, parmi d'autres séquelles d'arthrite à *Dracunculus medinensis* : une ankylose du coude ; une ankylose du genou ; un pied bot équin ; deux pieds bots varus ; des déformations des métatarsiens et des orteils.

Les trois observations rapportées plus bas sont assez banales et il est probable que de nombreux auteurs en ont de semblables en mains. Mais il nous a paru utile de les faire suivre de quelques considérations pathogéniques et thérapeutiques.

Il est probable que, primitivement, il existe une arthrite puriforme aseptique, due à la réaction de la synoviale articulaire au voisinage de laquelle se trouve un ou plusieurs abcès péri-articulaires souvent aseptiques eux aussi. Puis ces abcès s'infectent soit par fistulisation à l'extérieur, soit par un autre mécanisme, et, secondairement, par continuité, ou par contiguïté, l'articulation devient le siège d'un épanchement septique.

Dans notre observation II, les constatations opératoires permettent d'affirmer que le ver, *trouvé au contact du mince feuillet postérieur du cul-de-sac sous-quadricipital*, a été le trait d'union entre l'abcès fistulisé septique et l'articulation (1).

Au point de vue thérapeutique, l'*arthrostomie large*, suivant la technique que nous avons exposée à la *Société de Chirurgie de Marseille* (1932), et à la *Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine* (1937), est la méthode de choix. Elle nous a donné un résultat fonctionnel excellent dans les cas heureux. Dans deux cas graves, avec abcès péri-articulaires multiples, elle nous a permis d'éviter l'amputation. Elle a donné aux malades une ankylose en bonne position.

Observation I. — *Arthrite streptococcique du genou, probablement par ver de Guinée. Arthrostomie. Guérison rapide avec bon résultat fonctionnel.*

Tirailleur sénégalais, 20 ans. Fistule par ver de Guinée au niveau du creux poplité droit. Arthrite suppurée du genou droit fistulisée à sa partie externe. Streptocoques dans le pus articulaire et dans les préparations anatomo-pathologiques obtenues par biopsie de la synoviale. Etat général très grave avec ictère et fièvre élevée. D'urgence et sous rachianesthé-

(1) Journe, au Togo (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1934, t. XXVII, p. 588), intervenant sur une arthrite suppurée du genou, à début brusque, a assisté à l'élimination fragmentaire d'un dragonneau, logé dans l'articulation.

sie, une longue *arthrostomie* externe est faite. Plâtre. L'état général s'améliore rapidement ; la mobilisation précoce peut être entreprise et la guérison est complète au bout de 5 mois, malgré l'apparition d'un abcès péri-articulaire du cou-de-pied par ver de Guinée.

Présenté à la *Société de Chirurgie à Marseille* (séance du 17 octobre 1932), le malade montait et descendait parfaitement les escaliers, était capable de prendre le pas accéléré et de courir. La flexion du genou confinait à 90°. La rotule était mobile sur les condyles et l'articulation n'était le siège d'aucun mouvement anormal. Enfin, l'atrophie quadricipitale était minime.

Observation II. — *Arthrite streptococcique du genou avec présence d'un ver de Guinée au contact du feuillet postérieur de la synoviale. Arthrostomie. Guérison avec ankylose en bonne position.*

Tirailleur sénégalais, 23 ans. Arthrite suppurée du genou gauche à streptocoques. *Arthrostomie externe* sous rachianesthésie. Au cours de l'opération, on voit par transparence un ver de Guinée situé immédiatement en arrière du feuillet postérieur de la synoviale. Extraction du ver. Plâtre. Guérison en 5 mois avec un genou raide.

Observation III. — *Arthrite streptococcique du genou par ver de Guinée. Arthrostomie. Guérison avec ankylose en bonne position.*

Tirailleur sénégalais, 21 ans. Arthrite suppurée du genou droit à streptocoques avec trois abcès péri-articulaires dont deux poplités. Fistules vermineuses à la partie supérieure de la jambe. Etat général médiocre. *Large arthrostomie externe* permettant de drainer largement l'articulation, de découvrir les vaisseaux fémoro-poplités et le sciatique et de faire sous le contrôle de la vue deux contre-incisions postérieures de drainage. Quelques jours plus tard, apparition d'un abcès filarien au niveau du vaste externe. Drainage transarticulaire de l'abcès par l'incision d'arthrostomie, ce qui donne lieu à une résorption de pus par la synoviale et à une élévation thermique passagère. Un dernier abcès juxta-articulaire oblige à une arthrostomie interne. Cicatrisation très lente en gouttière plâtrée. Rapatrié au 6e mois avec un genou raide.

SUPPURATION D'UN KYSTE A ONCHOCERQUES (*ONCHOCERCA VOLVULUS*) (1)

Par L. DÉJOU

Les tumeurs provoquées par la réaction fibreuse et scléreuse d'enkystement des filaires adultes d'*Onchocerca volvulus* sont habituellement bien tolérées par l'organisme; elles sont indolentes, mobiles et sans caractères inflammatoires.

(1) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène Coloniales de Marseille, le 6 octobre 1938.

Quelques cas de suppuration ont été communiqués en Afrique par SHARP (1), RODENWALDT (2), RODHAIN (3), ROUBAUD et JAMOT (4) ont noté la présence de *Onchocerca volvulus* dans un abcès sus-pubien (5).

Nous présentons l'observation d'un abcès de la fesse qui n'était autre qu'un kyste parasitaire multiloculaire suppuré.

OBSERVATION. — BANKOV DANSANI, 21 ans, tirailleur originaire de la Côte d'Ivoire, entra dans le Service de Chirurgie de l'hôpital militaire Michel Lévy avec le diagnostic de « Abcès de la fesse gauche ».

Il était transéaté de l'hôpital de la Rose où il se trouvait en observation depuis une semaine pour suspicion d'oreillons, dont il n'avait d'ailleurs présenté aucun symptôme selon le médecin traitant.

La courbe thermique jointe au dossier montre que la température était montée en trois jours de la normale à 40.

La fesse gauche était le siège d'une tuméfaction inflammatoire, chaude et douloureuse, localisée à la limite des régions sacrée et fessière.

L'incision au centre de cette tuméfaction donna issue à quelques centicubes d'une sérosité louche.

Le lendemain, dans le pansement apparut un peloton de filaires que le docteur ADVIER identifia au genre *Onchocerca volvulus.*

La température tomba progressivement à la normale; mais par l'orifice de l'incision suintait cependant chaque jour quelques gouttes de sérosité louche mêlées d'une ou deux onchocerques adultes.

Nous extirpâmes alors la tumeur parasitaire.

Elle se présenta comme un bloc scléreux, bosselé, irrégulier, du volume global d'une noix, inséré dans le tissu cellulo-graisseux, adhérent au plan musculaire profond sans plan de clivage.

A la coupe, ce bloc blanchâtre et scléreux apparut creusé de logettes où se pelotonnaient des filaires d'onchocerques.

BIBLIOGRAPHIE

(1) SHARP. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. et Hyg.*, t. XIX, 1926, p. 373.
(2) RODENWALDT. — *Arch. Schiffs. u. Trop. hyg.*, t. XVI, 1912, p. 30.
(3) RODHAIN. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1920, p. 848.
(4) ROUBAUD et JAMOT. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1920, p. 252.
(5) Consulter la monographie sur l'onchocercose *Onchocerciasis.* Cambridge Harvard university Press, 1934, p. 61.

ARTHRITE AIGUË DU GENOU AVEC PRÉSENCE D'EMBRYONS D'*ONCHOCERCA VOLVULUS* (1) DANS LE LIQUIDE ARTICULAIRE (2)

Par ADVIER et L. DÉJOU

La découverte d'embryons de filaires dans les liquides articulaires est extrêmement rare, si l'on en juge par les faits publiés.

Le cas que nous présentons aujourd'hui s'ajoute à celui que l'un de nous apportait le 28 mars 1931 (Déjou, Hydarthrose du genou avec présence de microfilaires dans le liquide articulaire. *Marseille médical*, 28 mars 1931).

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature, hormis ce dernier cas, d'observation mentionnant la présence de microfilaires dans les épanchements articulaires.

Maitland signala en 1898 l'existence de synovites aiguës du genou chez des sujets parasités par la filaire de Bancroft ; il estimait ces synovites en relation avec la filaire de Bancroft parce que, disait-il, la coïncidence des deux affections était trop fréquente pour qu'il n'y ait pas relation de cause à effet.

De cette argumentation nous ne retenons que l'absence de constatation parasitologique positive.

Un de nos premiers soins dans nos recherches documentaires a été de noter les constatations parasitologiques dans les épanchements des arthrites par ver de Guinée.

La fréquence de ces arthrites a donné lieu à des observations complètes ; nous avons lu celles de MM. Oudard, Ploye et Jean (Dragonneau et articulations. *Presse Médicale*, 24 février 1923, p. 174) ; celles de MM. Botreau-Roussel et Huard (Arthrites puriformes aseptiques dans la draconculose chez le noir. *Bull. Soc. Chirurgie de Marseille*, 27 octobre 1930) ; celles de Gaillard et Sicé et de Journe.

Nous avons nous-mêmes ponctionné et examiné de nombreuses arthrites au cours de la draconculose.

Le liquide articulaire est souvent puriforme aseptique, selon l'expression de MM. Botreau-Roussel et Huard ; il est parfois

(1) *Onchocercus volvula* serait d'un usage plus correct, d'après MM. Joyeux et Sicé *Précis de médecine coloniale*, p. 416.

(2) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène Coloniales de Marseille, le 6 octobre 1938.

purulent septique; dans aucun cas n'est notée la présence d'embryons de dragonneau.

Pour ce faire, il faudrait d'ailleurs que la filaire de Médine fasse irruption à l'intérieur de la synoviale. Ceci n'est pas impossible, mais ce n'est pas prouvé. JOURNE a bien apporté à la Société médico-chirurgicale de l'Ouest Africain, le 29 avril 1934, un cas d'arthrite purulente septique qu'il considère comme provoqué par la présence réelle de la filaire de Médine dans l'articulation. A la vérité, c'est un mois après une arthrotomie pour arthrite purulente à staphylocoques que JOURNE eut la surprise de trouver un fragment de dragonneau de 20 cm. de long au niveau de l'incision externe d'arthrotomie; puis, quelques jours après, un nouveau fragment au même niveau. JOURNE estime que le parasite semble avoir agi comme vecteur de bactéries dans l'intérieur de l'articulation. Retenons seulement, dans le cadre de ce travail, qu'il n'a pas trouvé de microlifaires dans l'épanchement articulaire.

Les considérations qui précèdent ne seront pas inutiles, croyons-nous, pour éclairer l'observation que nous allons maintenant exposer.

OBSERVATION. — KAMINA, 20 ans, tirailleur originaire du Dahomey, entra dans le service de chirurgie de l'hôpital militaire Michel Lévy, le 25 juillet 1938, moins d'un mois après son débarquement en France.

Il présentait une arthrite aiguë du genou gauche : articulation chaude et tendue, jambe œdémateuse dans ses deux tiers supérieurs, température à 39°, état général excellent, mouvements du genou peu douloureux.

La ponction du genou retira 50 cm³ environ d'un liquide citrin trouble, laissant décanter un dépôt abondant et blanchâtre.

L'examen de ce liquide montra :

— du point de vue cytologique, un fort pourcentage de polynucléaires,

— du point de vue parasitologique, de nombreuses microfilaires vivantes,

— du point de vue bactériologique, l'absence de germes contrôlée par cultures.

Les microfilaires étaient si nombreuses que les examens des diverses gouttes prélevées à différents niveaux du tube à essai en montraient deux à trois par champs.

Caractères de ces microfilaires : privées de gaines, longues de 250 à 300 μ, larges de 7 μ.

L'identification avec les embryons d'onchocerque, nous amenait à une exploration attentive des téguments et à la découverte d'une petite tumeur du creux poplité gauche. L'extirpation montra que cette tumeur sus-aponévrotique était un kyste contenant des filaires adultes d'*Onchocerca volvulus*.

L'état du genou et de la jambe s'améliora rapidement ; en quatre jours, après une deuxième ponction articulaire, le genou restait sec, la température normale. La sortie de l'hôpital était prononcée par guérison le 18 août.

Fait notable : l'examen microscopique du liquide articulaire prélevé

lors de la deuxième ponction ne permettait pas de retrouver une seule microfilaire.

Le deuxième acte de cette observation débuta le 12 septembre, soit un mois environ après la première sortie de l'hôpital.

KAMINA fit alors une deuxième entrée dans le service, porteur de petits abcès fistulisés en divers points des membres inférieurs. Le genou gauche qui nous avait tellement intéressé lors de la première hospitalisation était sec et normal, de même que la jambe correspondante. Cependant en regard du ligament rotulien, un pertuis creusé dans les téguments laissait sourdre une sérosité louche. Quelques jours plus tard, par ce pertuis devait sortir un fragment de ver de Guinée ; puis un phlegmon apparaissait qui était incisé. L'articulation sous-jacente réagit très légèrement ; la ponction retira quelques centicubes d'un liquide hydarthrosique ou l'examen ne révéla ni microbes ni parasites.

Entre temps, l'incision d'une collection fluctuante supra-malléolaire interne de la jambe opposée libérait un deuxième ver de Guinée.

A quelques centimètres plus haut, un pseudo bourbillon furonculeux couvrait un pertuis cutané ; ce bourbillon montrait au microscope de multiples embryons d'*Onchocerca* et un embryon de ver de Guinée.

Un troisième ver de Guinée ne tardait pas d'ailleurs à pointer au niveau de ce dernier pertuis.

Ultérieurement, évoluaient deux autres vers de Guinée au niveau de la cuisse droite et du talon droit.

CONCLUSIONS

Cette observation nous met en présence d'un double parasitisme filarien : onchocercose et draconculose.

L'onchocercose se traduisit d'abord par :

— une arthrite aiguë du genou gauche avec présence de microfilaires.

— un œdème inflammatoire de la jambe du même côté.

— un kyste parasitaire au niveau du creux poplité correspondant.

La draconculose s'extériorisa plus d'un mois plus tard, en divers points des téguments et en particulier au niveau de la peau antérieure du genou gauche.

En un des points des téguments, la coexistence des deux types d'embryons fait penser que le dragonneau peut choisir comme porte de sortie une lésion cutanée due à l'onchocercose (gale cutanée microfilarienne). Nous notons que l'observation que nous avons apportée en 1931 concernait une hydarthrose subaiguë avec présence d'embryons chez un porteur de kystes à onchocerques.

Faut-il voir dans les arthrites de l'onchocercose l'explication de certaines arthrites aiguës des Sénégalais dont les caractères inaccoutumés n'avaient pas échappé à MM. BOTREAU-ROUSSEL et HUARD ?

Ces auteurs écrivent en effet dans leur travail sur les arthrites puriformes des vers de Guinée :

« Il existe, en particulier chez les Sénégalais, des arthrites puriformes aseptiques dont l'origine ne peut être établie, même après une mise en observation prolongée. La cause de ces arthrites est encore mal connue. L'un de ces malades (observation 7) n'a présenté aucune trace de lésions par ver de Guinée pendant son séjour de 3 mois qu'il a fait à l'hôpital ».

Nous souhaitons que les examens microscopiques systématiques soient entrepris dans le but de dépister de nouveaux cas d'épanchements articulaires avec présence de microfilaires. Deux examens faits à deux jours d'intervalle, l'un très riche, l'autre négatif, prouvent que les microfilaires ne résident pas longtemps dans l'articulation. Il faut donc multiplier les examens.

C'est à ce prix que quelques examens positifs viendront combler les lacunes de trop d'examens négatifs.

PRÉSENCE A MADAGASCAR DE DEUX ESPÈCES ANOPHÉLIENNES AFRICAINES (*A. RUFIPES* ET *A. SPLENDIDUS*)

Par J. LAVERGNE

La faune anophélienne malgache, telle qu'elle a été décrite et établie par les recherches de nos prédécesseurs, se limitait à 6 espèces parfaitement définies, à savoir :

A) Anophèles S. S. : *A. mauritianus*.

B) Myzomyias : *A. funestus* typique et sa variété *imerinensis* (1).

A. gambiæ.

A. squamosus.

A. pharoensis.

A. maculipalpis.

La variété *imerinensis* semble bien être spéciale à Madagascar et, quoique très commune dans toute l'île sur la côte comme sur les plateaux, ses caractères sont assez nets et constants pour ne pouvoir la superposer, ni au *funestus* typique ni aux variétés déjà connues de *funestus* (Monographies A. M. Evans, Liverpool, 1927).

Ces derniers mois, nous avons eu la chance de capturer sur le versant ouest de la descente des Plateaux malgaches, à 800 m. d'altitude environ, dans une région de savane mamelonnée, peu boisée, et à plus de 250 km. de la côte du canal de Mozambique,

(1) Monier et Treillard. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVIII, n° 7, p. 572.

quatre exemplaires femelles qui se rapportaient nettement au groupe *Neocellia* : trois *splendidus* et un *rufipes*. Ne voulant pas conclure trop hâtivement, nous avons attendu d'avoir confirmation par d'autres captures et dernièrement, en collaboration avec G. Metzger, nous avons pu réunir une bonne vingtaine d'individus, toujours dans la même région. Cet ensemble quoique réduit et réparti sur deux saisons opposées, sèche et pluvieuse, excluait cette fois une importation exceptionnelle artificielle, peu probable certes mais toujours possible, de ces deux espèces d'Afrique tropicale.

Les caractères de ces individus sont suffisamment typiques pour que le doute ne puisse subsister.

En ce qui concerne *A.* (*Neocellia*) *splendidus*, nous nous trouvons devant une espèce très voisine de *maculipalpis* ; on les trouve assez souvent décrits l'un pour l'autre et il est légitime de les considérer comme deux variétés individualisées d'un même *Neocellia*. Toutefois *A. splendidus* diffère de *A. maculipalpis* classique par des caractères nets dont on trouve mention dans les tables synoptiques d'Anophèles de Treillard (1) et dont nous avons pu vérifier la constance. Deux de ces caractères sont si évidents qu'ils sont visibles presque à l'œil nu :

1° l'étendue du blanc sur le tarse postérieur ;

2° le siège des tachetures du palpe femelle.

En effet, chez *A. maculipalpis* typique, aussi bien africain qu'asiatique, nous trouvons au maximum trois segments blancs tarsiens postérieurs et seule la bande médiane sombre du palpe légèrement mouchetée de blanc. Chez *splendidus* au contraire, outre la bande médiane, la bande sombre pré-apicale est également mouchetée de blanc, ces mouchetures étant plus accentuées et plus nombreuses que chez *A. maculipalpis*. En outre on trouve, chez certains exemplaires, une petite tache blanche près de la touffe d'écailles sombres de la partie basale du palpe. En ce qui concerne *A. rufipes*, son identification rapide est encore plus facile. C'est une espèce bien individualisée : sa taille plutôt petite, la configuration très réduite des taches blanches de la costa, les fémurs et tibias non tachetés, de couleur uniforme, chocolat ou brique foncé, ses tarses postérieurs seuls chaussés de blanc sur deux articles et demi et surtout la disposition des écailles blanches très particulières du mesonotum le séparent nettement des espèces voisines et cadrent parfaitement tant sur nos exemplaires que sur toutes les descriptions des auteurs.

Le comportement de ces deux *Neocellia*, tout au moins dans les conditions où nous avons pu le relever, semble être une zoophilie

(1) Treillard. *Bull. Soc. Path. Exot.*, octobre 1934, février et mars 1936.

assez marquée. Tous nos exemplaires ont été capturés dans des écuries et vacheries (une seule exception : un *rufipes* non gorgé dans une case habitée voisine d'une étable). Les habitations voisines ne contenaient strictement au contraire que *A. funestus* et l'ubiquiste *A. mauritianus*.

Dans ces conditions assez tranchées, vu leur habitat et leur densité peu élevée, leur rôle vecteur semble très douteux. Dans la littérature les concernant, les auteurs n'en font d'ailleurs pas mention. Leur capture et leur identification à Madagascar, que nous rapportons ici, n'a donc qu'un intérêt entomologique tendant à prouver que la faune anophélienne malgache, par ses huit espèces actuellement connues, est bien nettement africaine et que sa pauvreté en nombre d'espèces, par rapport à la richesse des autres régions tropicales du globe, n'est sans doute que provisoire et susceptible d'augmenter au fur et à mesure que les recherches opérées pénétreront de plus en plus dans des régions reculées hors des alentours plus ou moins immédiats des centres.

Service antipaludique de Madagascar.

Discussion.

M. Treillard. — Le caractère différentiel le plus important de l'*A.* (*Neocellia*) *splendidus* — que des auteurs qualifiés, notamment M. Edwards, considèrent comme synonyme absolu de l'*A.* (*N.*) *maculipalpis* et de sa variété *indiensis* — est l'existence de taches d'écailles blanches sur les portions noires situées entre les anneaux pâles réguliers des palpes ♀. Ces taches peuvent être assez différentes comme importance et disposition chez divers individus d'une même région et ces différences (tout au moins jusqu'à ce que des élevages en série n'aient montré leur persistance héréditaire) n'autorisent pas à y voir la preuve de l'existence de deux espèces distinctes. La représentation schématique de nos tableaux de détermination (qu'a bien voulu invoquer M. Lavergne), dont la valeur conventionnelle est affirmée par notre contexte, ne vise qu'à exprimer l'existence de ces taches, apanage spécial de l'*A.* (*N.*) *splendidus* (ou *maculipalpis*), et les légères différences que l'on peut remarquer entre les deux ou trois tableaux qui renferment cette espèce, ne peuvent en aucune façon (ne cherchant pas du tout, comme il est expressément indiqué, représenter l'exactitude photographique du caractère) servir à reconnaître deux espèces distinctes. Au demeurant, M. Lavergne aurait certainement eu avantage à envoyer plusieurs exemplaires de chacune des deux espèces, qu'il a pensé reconnaître, à un laboratoire spécialisé, dont c'est la mission d'éviter un encombrement abusif de noms et d'espèces.

AU SUJET DE L'ASTHÉNIE OBSERVÉE CHEZ LES FEMELLES DE *A. HYRCANUS* VAR. *SINENSIS* DU TONKIN PENDANT LA PÉRIODE HIVERNALE, ET DE SES CONSÉQUENCES PROBABLES DANS LA TRANSMISSION DU PALUDISME

Par C. TOUMANOFF

Dans quelques notes antérieures nous avons relaté les résultats de nos expériences d'élevages de deux espèces anophéliennes : *A. vagus* Dön. et *A. hyrcanus* var. *sinensis* Wied.

Dans ces notes nous nous sommes contenté d'exposer l'histoire de ces élevages et de mentionner que les deux espèces en question peuvent être élevées au laboratoire ; leurs peuplements peuvent être qualifiés de *sthénogames* dans le sens que Roubaud a attribué à ce mot.

Dans une de ces publications nous avons mentionné qu'*A. vagus* qui accuse, dans la nature, une fréquence saisonnière très particulière ne semble pas, d'après les résultats de nos élevages, présenter d'arrêt évolutif hivernal.

Nous avons indiqué, dans une autre note, qu'*A. hyrcanus* var. *sinensis* de Wiedemann peut se reproduire en hiver dans les conditions de la captivité, mais que cette espèce ne présente en cette saison de l'année que deux générations consécutives tout au plus.

En continuant les observations, nous avons pu saisir l'existence, chez cette dernière espèce, d'un ralentissement considérable de l'activité reproductrice, que nous relaterons dans cette courte communication.

Comme on le sait, en Europe, chez *A. maculipennis*, la ponte cesse presque entièrement à partir d'un certain moment, en automne.

Roubaud (1) note qu'en France, c'est vraisemblablement le chiffre annuel de trois à quatre générations qui correspond au chiffre le plus habituel pour l'*A. maculipennis*. En opérant avec un biotype de la région littorale de l'Ouest de la France (identifié plus tard à l'*atroparvus*), cet auteur a fait connaître un arrêt spontané de la ponte (diapause ovarienne) pendant l'hiver chez cet anophèle.

Les auteurs hollandais et plus particulièrement Swellengrebel

(1) Recherches expérimentales sur les générations et les phases biologiques de l'*A. maculipennis*. *Riv. di Malariol.*, anno X, n° 1, 1931.

(1929) ont également reconnu qu'aux Pays-Bas la ponte de *A. maculipennis* (*atroparvus*) cesse entièrement en septembre.

En Italie, Sella indique comme début d'hibernation mi-octobre (1).

Comme on le sait, l'hibernation vraie que Roubaud désigne sous le nom de condition d'*asthénobiose* est caractérisée par l'état de torpeur que présente l'insecte et la suspension de l'alimentation et de la ponte.

Elle est accompagnée de l'accumulation de réserves graisseuses qui donnent aux femelles l'aspect de femelles gravides avec cependant des ovaires à l'état de développement rudimentaire.

En dehors de l'hibernation vraie, certains auteurs admettent l'existence chez *A. maculipennis* d'une *semi-hibernation* qui est caractérisée par la suspension de l'activité génitale, mais la persistance de l'aptitude à s'alimenter.

Dans ce cas on ne constate cependant pas le développement des ovaires, malgré des prises de sang répétées. La réactivation par la température élevée n'aboutit généralement pas à la ponte.

L'hibernation partielle est, comme on le sait, observée en Europe chez une race de *A. maculipennis* dénommée *artroparvus* : l'activité génitale cesse en août et reprend en mars, les insectes continuant à se nourrir en hiver.

L'observation que nous relatons dans cette étude a été faite sur *A. hyrcanus* var. *sinensis* dont les larves ont été capturées dans la nature vers le 20 octobre.

Les femelles étaient nourries sur le bras tous les deux jours. Elles se gorgeaient constamment mais parfois incomplètement. On peut dire qu'à peu près le tiers des repas pris étaient complets, les autres n'étaient que partiels.

Nous relaterons ultérieurement en détail toutes les expériences effectuées en hiver et en été avec cette espèce; pour le moment nous nous contentons de rapporter brièvement les faits constatés au cours des élevages.

Sur plusieurs femelles élevées en hiver certaines ont pondu leurs œufs au bout de 12-34 jours (25 o/o), certaines autres au bout de 73 jours (5 o/o) et enfin la plupart dans des délais variant de 104 à 125 jours (70 o/o).

En été, au mois de mai, nous avons vu les femelles d'élevages mûrir les œufs et effectuer les pontes en l'espace de 9 jours.

Vingt jours après le commencement de l'expérience la plupart des femelles avaient déjà pondu ou avaient leurs ovaires au stade 5.

(1) *In* Christophers et Missiroli. Habitation et Paludisme. *Bull. Trim. de l'Organisation d'Hyg.*, vol. II, sept. 1933.

Comme on le sait, les larves capturées dans la nature peuvent appartenir à des générations différentes. Il se peut que les adultes que nous avons obtenus des larves et mis en élevage aient appartenu en fait à deux générations différentes dont une affectée d'asthénobiose, et l'autre pas. S'il en est ainsi, on pourra comprendre les différences observées dans la rapidité d'évolution de nos femelles. Les nouveaux essais d'élevage permettront d'élucider cette question.

Quoi qu'il en soit nos observations nous mettent en présence d'une asthénie qui affecte une partie des femelles d'*A. hyrcanus* var. *sinensis* élevées en hiver.

Si, dans ce cas, il ne s'agit pas d'une hibernation à proprement parler, il est certain que nous avons affaire à une sorte de *semi-hibernation* comparable à celle observée chez certaines races de *A. maculipennis*, mais moins prolongée.

Il faut noter qu'en hiver à Hanoï, au laboratoire comme à l'extérieur, la température présente des variations assez considérables. La température très basse pendant 5 à 10 jours monte parfois brusquement pour se maintenir à un niveau assez élevé pendant le même nombre de journées. L'amplitude peut atteindre 9, 10 et parfois même 11° C.

Malgré ce changement de température qui fait que les insectes sont périodiquement réactivés, leurs ovaires n'évoluent pas très rapidement. Il semble, par conséquent, que le ralentissement de l'activité génitale n'est pas ici subordonné uniquement à la température.

En étudiant les insectes de nos élevages, nous avons pu constater que, s'il existe chez *hyrcanus* un ralentissement de l'activité reproductrice, ce ralentissement n'est pas accompagné de l'engraissement si caractéristique pour certaines femelles hivernantes de *A. maculipennis* (biotype *messeæ*).

Nos femelles d'élevage hivernal n'ont du reste pas l'aspect si caractéristique des femelles hivernantes de *A. maculipennis messæ* ou *typicus*.

Il est intéressant aussi de souligner que, ni chez les femelles d'un élevage parallèle de *A. vagus* ni chez différents Culicidés (*Stegomyia fasciata* et *albopicta* et *C. fatigans*) à la même époque de l'année, nous n'avons jamais constaté un ralentissement d'activité génitale aussi manifeste que chez *A. hyrcanus* var. *sinensis* Wied.

Ce phénomène semble donc propre à l'espèce *hyrcanus*.

Il est intéressant de rapprocher cette constatation du rôle que joue cette espèce dans la transmission du paludisme épidémique du delta.

La lenteur de développement des ovaires de cette espèce, en

hiver, accompagnée d'une alimentation constante implique un contact plus intime avec l'homme. En effet, lorsque cette espèce, qui est entophile et zoophile, pénètre dans les habitations humaines, elle se gorge plus souvent que d'autres espèces zoophiles sur l'homme.

De même que, pour le biotype *atroparvus* du *maculipennis* en Europe, on peut se demander si, pour l'*hyrcanus* indochinois, les repas de sang répétés accompagnant une asthénie même partielle pendant la période hivernale n'ont pas comme conséquence la transmission plus intense du paludisme par cette espèce que par d'autres en cette saison.

Service antipaludique
de l'Institut Pasteur de Hanoï.

SUR L'EPILEPSIE PARASITAIRE DU COBAYE

Par R. MARTIN (1)

Dans une série de publications dont la première remonte à 1933, Pagniez, Plichet et leurs collaborateurs ont attiré l'attention sur le rôle du parasitisme par des mallophages (*Gyropus ovalis, Menopon extraneum*) dans l'étiologie de l'épilepsie de Brown-Séquard du cobaye.

En 1936, Moussatché, à l'Institut Oswaldo Cruz, a observé des phénomènes identiques provoqués par un autre mallophage du genre *Trimenopon*.

Nous avons montré, dans un précédent travail, que chez des cobayes intensément parasités par *Gyropus gracilis*, l'injection intra-cérébrale d'émulsion rabique provoque des crises d'épilepsie amenant la mort dans un temps variant de 30 minutes à 12 heures.

Nous avons, depuis, poursuivi nos recherches sur cette épilepsie par ectoparasites et, si une série d'expériences méthodiques ne nous a donné jusqu'à présent que des résultats inconstants et difficiles à interpréter, la simple observation de ce qui se passait dans les élevages de cobayes a été beaucoup plus instructive.

Aussi, remettant à plus tard la publication de nos résultats expérimentaux, nous nous bornerons aujourd'hui à rapporter plusieurs observations dans lesquelles les phénomènes épileptiques ont eu un caractère spontané et nullement expérimental.

Une enquête auprès des personnes élevant des cobayes à Diré-

(1) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène coloniales de Marseille, le 6 octobre 1938.

Daoua (Ethiopie) nous avait appris qu'il se produisait parfois dans les élevages, particulièrement en été et chez les cobayes mâles, des cas isolés de décès précédés de convulsions. Nous nous étions alors demandé si ces convulsions n'étaient pas en rapport avec le parasitisme par *Gyropus gracilis*, mallophage très fréquent chez tous les cobayes que nous avions eu l'occasion d'examiner à Diré-Daoua. Nous avions donc prié les propriétaires de cobayes de nous alerter si de nouveaux cas de convulsions survenaient. C'est ainsi que nous avons pu recueillir trois observations de crises spontanées d'épilepsie chez des cobayes parasités par *G. gracilis*.

Observation I (Diré-Daoua 22 janvier 1935). — Un cobaye, présentant des crises épileptiques avec perte des urines et de matières liquides, nous est apporté par son propriétaire. Ces crises réalisent un cas typique d'épilepsie de Brown-Séquard. Elles durent de 1 à 3 minutes et sont séparées par des intervalles variant de 5 à 10 minutes. Entre deux crises, l'animal est immobile, couché sur le côté, présentant de la dyspnée et de la tachycardie. L'insensibilité cutanée est absolue. Une forte excitation cutanée (pincement énergique d'un point quelconque des téguments) déclenche immédiatement une crise. Les crises ainsi provoquées sont identiques aux crises spontanées. Nous constatons facilement un parasitisme intense par *G. gracilis* et nous conseillons au propriétaire un déparasitage qui est immédiatement réalisé par une friction au Fly-Tox.

Douze heures plus tard, nous revoyons l'animal qui est dans un état semi-comateux avec respiration stertoreuse. Il n'y a plus de crises spontanées. La sensibilité cutanée reparaît. Un pincement beaucoup plus énergique que précédemment est nécessaire pour déclencher une crise; il provoque en outre des cris et une ébauche de réaction de défense. Le déparasitage a nettement amélioré l'état de l'animal.

Malheureusement, son propriétaire, encouragé par ce résultat, répète les frictions avec tant de zèle intempestif que le cobaye est trouvé mort le lendemain, vraisemblablement intoxiqué par le Fly-Tox.

Observation II (Diré-Daoua 31 août 1936). — Dans un élevage de 17 cobayes où rien d'anormal n'a été remarqué la veille, on constate vers 14 heures que 2 cobayes sont morts et que 6 autres présentent des crises épileptiques. Deux de ceux-ci font des crises intermittentes, les quatre autres sont en état permanent de crise. Tous ces animaux sont parasités par *G. gracilis* (beaucoup plus que les cobayes indemnes). Tout l'élevage est déparasité par friction au xylol. Les 4 cobayes présentant des crises continues meurent dans la soirée, les deux autres survivent et sont complètement rétablis le lendemain. Aucun décès ni cas d'épilepsie n'a été constaté dans l'élevage dans les semaines qui ont suivi.

Observation III (Addis-Abeba, 3 mars 1938). Par suite de l'absence de leur propriétaire et de la négligence du personnel domestique, trois cobayes sont complètement privés de nourriture pendant trois jours. On s'aperçoit alors qu'un des trois est mort et que les deux autres présentent des convulsions. On nous les apporte et nous assistons à des crises typiques d'épilepsie. Les trois cobayes sont parasités par *G. gracilis*. Nous pratiquons sur les deux survivants une friction au xylol. L'un meurt

peu après, l'autre, un mâle vigoureux et d'ailleurs pas extrêmement parasité, survit. Il est encore vivant à l'heure actuelle et n'a plus présenté de phénomènes épileptiques.

Ces trois observations ont été faites dans des élevages différents ; tous les cobayes morts du fait de crises épileptiques ont été autopsiés, rien d'anormal n'a été constaté macroscopiquement ; en particulier, nos sujets n'hébergeaient pas d'autres parasites susceptibles d'être la cause des phénomènes observés.

L'intérêt de ces observations réside dans le fait qu'elles font sortir l'épilepsie ecto-parasitaire du cobaye du cadre des maladies expérimentales pour en faire une véritable maladie spontanée.

Les caractères de cette épilepsie spontanée sont les mêmes que ceux que nous avons observés dans l'épilepsie provoquée par l'injection d'émulsion rabique chez des cobayes très parasités par *G. gracilis* : crises de convulsions cloniques avec réflexes de grattage des quatre membres accompagnées souvent (mais pas d'une manière constante) de perte des urines et beaucoup plus rarement de perte des matières. Le caractère essentiel de cette épilepsie est l'issue fatale vers la mort, si un déparasitage soigneux n'est pas fait en temps voulu. Nous avons remarqué que les cobayes présentant des crises spontanées n'étaient pas toujours aussi intensément parasités que ceux qui présentaient des crises lors de l'injection de virus rabique.

La responsabilité du parasitisme cutané par *G. gracilis* dans cette forme d'épilepsie nous paraît bien établie. En effet : les crises surviennent toujours chez des cobayes parasités (souvent très intensément) par ce mallophage ; nous n'avons jamais observé de crises chez des cobayes non ou peu parasités ; nous n'avons jamais observé d'autres parasites susceptibles d'être la cause de ces phénomènes ; enfin, un déparasitage précoce supprime les crises et l'animal survit.

Cette affection est propre au cobaye ; nous ne l'avons jamais observée chez des lapins ni chez des damans (*Heterohyrax brucei*) vivant en promiscuité avec des cobayes présentant des crises épileptiques.

Des cas d'épilepsie liée à un ecto-parasitisme ont déjà été signalés en médecine vétérinaire et ont été passés en revue par Pagniez et Plichet dans un travail récent.

L'épilepsie contagieuse des chiens de meute, qui frappe non seulement le chien, mais encore le chat, le furet et le renard, est causée par un acarien : *Otodectes cynotis* (= *Chorioptes auricularum*) vivant dans le cérumen, irritant le tympan et produisant parfois des abcès de l'oreille interne et des méningites.

On a relevé quelques cas de crises épileptiformes chez des chevaux atteints d'otomycose à *Aspergillus nigricans*.

Des cas de troubles vertigineux comparables à l'épilepsie auraient été constatés au printemps chez des chevaux dont les oreilles contenaient des larves de simulie (*Simulium cinereum* Macquart) et auraient cessé après nettoyage des oreilles (Mégnin, Trasbot cités par Pagniez). Notons en passant que le conduit auditif externe constitue un habitat bien anormal pour des larves de simulies et qu'il s'agit très certainement d'adultes dont la présence habituelle dans les oreilles du bétail est bien connue.

Railliet et Lucet ont observé des crises épileptiformes sur des poussins intensément parasités par des larves de *Trombidium*.

Dans tous ces cas d'ecto-parasitisme provoquant des crises épileptiformes, il existe des faits bien établis pouvant servir de base à une interprétation pathogénique.

En effet, la sécrétion venimeuse des simulies est depuis longtemps bien connue et on sait qu'outre les vertiges dont il est parlé plus haut, elle engendre des troubles graves pouvant aller jusqu'à la mort.

La sécrétion venimeuse des acariens et les troubles divers qu'elle provoque sont également bien connus.

Enfin, dans les cas d'otomycose, l'absorption de toxines peut expliquer la production de crises épileptiques.

Mais chez les mallophages, aucune sécrétion venimeuse n'est connue, ces insectes ne piquent pas, leur armature buccale de broyeurs ne le leur permettant pas. Ils se contentent de se nourrir de squames épidermiques, de poils et de sang desséché provenant d'excoriations des téguments. Il ne peut donc pas y avoir d'inoculation de produits toxiques par l'insecte dont l'action semble purement mécanique.

Nous voyons donc que, si la classification nosologique de cette épilepsie spontanée du cobaye, à côté des autres épilepsies ectoparasitaires est aisée, son mécanisme, par contre, reste extrêmement obscur.

Service Médical du Chemin de Fer Franco-Ethiopien.

Bibliographie

Barbier et Joly. — *Sté Méd. des Hôp. de Lyon*, 26 février 1935.
Galliard. — *C. R. Soc. Biol.*, 21 juillet 1934, p. 1316.
Henry et Carpentier. — *Recueil de Méd. Vétér.*, février 1936, p. 65.
Marotel. — *Parasitologie vétérinaire*, Paris, 1927.
Martin (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 26 octobre 1935, CXX, p. 401.

MOUSSATCHÉ. — *Annales de Academia Brasileira de Sciencias*, 30 juin 1936, p. 127.
PAGNIEZ, PLICHET et KOANG. — *Presse Méd.*, XLI, n° 59, 26 juillet 1933.
PAGNIEZ, PLICHET, SALLES et LAPLANE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, p. 116.
PAGNIEZ, PLICHET et LAPLANE. — *C. R. Soc. Biol.*, 21 juillet 1934.
PAGNIEZ, PLICHET et LAPLANE. — *Presse Médicale*, XLII, n° 80, 6 octobre 1934, p. 1557.
PAGNIEZ, PLICHET et LAPLANE. — *C. R. Soc. Biol.*, 15 juin 1935.
PAGNIEZ, PLICHET et LAPLANE. — *IIe Congrès neurologique International* (Londres, juillet-août 1935).
PAGNIEZ et PLICHET. — *Presse Méd.*, XLIV, n° 94, 21 nov. 1936, p. 1889.
PAGNIEZ et PLICHET. — *Riforma Med.*, An. 54, n° 4, 28 janv. 1938, p. 132.
PAGNIEZ et PLICHET. — *Presse Méd.*, XLVI, n° 48, 15 juin 1938, p. 937.
PHISALIX. — *Animaux venimeux et venins*, I, Paris, 1922.

MÉTHODE D'IDENTIFICATION DES GAMÉTOCIDES SYNTHÉTIQUES DANS L'URINE PAR UNE RÉACTION COLORÉE

Par A. TCHITCHIBABINE et CH. HOFFMANN

La 6-méthoxy 8-(diéthylamino isopentylamino) quinoléine (Plasmoquine ou Præquine) et la 6-méthoxy 8-(diéthylamino propylamino) quinoléine (Rhodoquine ou Plasmocide) sont des gamétocides synthétiques *assez toxiques* qui s'accumulent dans l'organisme, d'où la nécessité de suivre leur élimination. Or l'élimination par l'urine est lente et très faible, donc nécessité encore de disposer d'une méthode de recherche très sensible.

SCHULEMANN, SCHÖNHOEFER et WINGLER (1) ont décrit une réaction colorée de la Plasmoquine avec le chloranile (tetra chloroquinone) en milieu acétique. Appliquée à l'urine, dont on extrait la Plasmoquine par l'éther, cette réaction serait sensible pour des dilutions allant jusqu'à 1/200.000.

Nous avons trouvé dans l'acide iodique IO^3H un réactif beaucoup plus sensible que le chloranile. Les solutions de Plasmoquine dans les acides minéraux (chlorhydrique, sulfurique, phosphorique) deviennent bleu-violet par addition d'acide iodique à température ordinaire.

La limite de sensibilité de cette coloration est atteinte pour des dilutions de l'ordre de 1/2.000.000 dans les solutions acides. Par

(1) SCHULEMANN, SCHÖNHOEFER, WINGLER. *Abhandl. Gebiete Auslandskunde.* Hambourg Univ. 26 Reihe D Medizin, Bd. II.

extraction à l'éther, on peut identifier la Plasmoquine en dilution de 1/10.000.000.

Technique de la recherche de la Plasmoquine dans l'urine. — 200 cm^3 d'urine sont alcalinisés par 50 cm^3 de solution de soude caustique à 30 o/o (solution commerciale). On extrait par l'éther à trois reprises, avec chaque fois 25 cm^3, dans un entonnoir à décantation de 500 cm^3. On a soin de bien laisser reposer avant de décanter. La solution éthérée (75 cm^3) est agitée avec quelques grammes de carbonate de potassium anhydre puis filtrée dans un entonnoir à décantation de 125 cm^3. On ajoute 5 cm^3 d'acide sulfurique à 10 o/o, agite et décante la couche inférieure dans un tube à essais ordinaire. Le contenu du tube est porté à douce ébullition pendant 30 secondes pour chasser l'éther dissous, ce qui est important pour la bonne marche de la réaction. Après refroidissement complet sous l'eau courante on ajoute 2 cm^3 d'une solution aqueuse d'acide iodique à 10 o/o. On agite et laisse reposer.

En cas de présence de Plasmoquine il se développe, après 2 à 3 minutes, une coloration violette qui s'accentue encore un peu par la suite et persiste ensuite pendant près d'une demi-heure.

Nous avons pu très nettement identifier de cette façon la Plasmoquine dans de l'urine qui en contenait 1/10 de milligramme par litre (dilution $1 : 10^7$).

La recherche avec le chloranile effectuée parallèlement est négative. Cette sensibilité devrait être suffisante pour suivre facilement l'élimination de la Plasmoquine dans tous les cas.

Quant à la nature des produits colorés qui se forment par action de l'acide iodique ou du chloranile, il faut admettre que ce sont des produits d'oxydation de la Plasmoquine car d'autres réactifs oxydants produisent des colorations analogues.

L'acide nitrique concentré, l'acide chromique, l'acide persulfurique, à froid, le peroxyde de benzoyle en milieu acétique à chaud, provoquent de telles colorations mais elles sont moins nettes et surtout plus fugaces que celle observée avec l'acide iodique.

La coloration à l'acide iodique, de même que celle au chloranile, n'est pas purement spécifique de la Plasmoquine. Ni la quinine, ni l'Atébrine (Quinacrine) ne réagissent avec coloration, mais la 6-méthoxy 8-(diéthylamino propylamino) quinoléine [Rhodoquine (France) ou Plasmocide (Allemagne-U. R. S. S.)] donne également des solutions colorées avec les deux réactifs. Ces colorations ressemblent à celles obtenues respectivement avec la Plasmoquine.

En employant l'acide iodique il est cependant possible de différencier la Plasmoquine du Plasmocide en faisant les remarques suivantes :

1° pour la Plasmoquine la coloration se manifeste après 2 à

3 minutes alors que pour le Plasmocide elle n'apparaît qu'au bout de 15 à 20 minutes ;

2° en solutions assez concentrées la teinte, qui est bleu violacé pour la Plasmoquine, est plutôt rouge violacé pour le Plasmocide ;

3° dans le cas de la Plasmoquine la coloration persiste pendant une demi-heure environ tandis qu'avec le Plasmocide elle s'atténue déjà après un quart d'heure.

La technique de la recherche du Plasmocide est la même que celle décrite pour la Plasmoquine mais la sensibilité de la réaction est moindre.

La quinoléine-mère de la Plasmoquine et du Plasmocide, la 6-méthoxy 8-aminoquinoléine (point de fusion 52°-53°), ne donne pas de réaction colorée avec l'acide iodique alors qu'avec le chloranile elle développe une coloration qui peut prêter à confusion avec celle de la Plasmoquine et du même réactif.

Conclusion. — Nous avons mis au point une nouvelle méthode de recherche de la Plasmoquine (Præquine) dans l'urine. Cette méthode, basée sur la coloration obtenue avec l'acide iodique, est beaucoup plus sensible que celle élaborée par Schulemann, Schönhoefer et Wingler au moyen du chloranile.

Le Rhodoquine ou Plasmocide peut également être détecté et différencié de la Plasmoquine.

Nous pensons que cette réaction pourrait rendre quelques services dans l'étude de l'élimination urinaire de ces deux antimalariques.

MÉMOIRES

SUR UN CAS DE FIÈVRE BOUTONNEUSE EXPÉRIMENTALE OBSERVÉ CHEZ L'HOMME

Par R. BOISSEAU

Nous rapportons ci-après un cas de fièvre boutonneuse expérimentale que nous avons pu observer sur nous-même, qui corrobore les observations faites par d'autres auteurs, et au sujet duquel il nous a été donné de noter quelques particularités intéressantes.

Nous rappelons d'abord quelques travaux relatifs à cette maladie, en particulier ceux auxquels il y a lieu de se référer dans le cas que nous décrivons.

La fièvre boutonneuse a été observée pour la première fois par A. Conor et A. Bruch, puis par Hayat, à Tunis en 1910. Elle fut rencontrée ensuite à Marseille par Olmer en 1925. Boinet, J. Piéri et Dunan en donnèrent la description clinique en 1927. Parallèlement la maladie fut observée en Italie où elle donna lieu à de nombreux travaux. Les analogies avec le typhus ne permirent pas, d'abord, de différencier les deux maladies entre elles. Netter la rapprochait de la maladie de Brill Olmer, en collaboration avec Legroux et Teissonnière obtint des agglutinations positives au *Proteus*. Les recherches systématiques de Burnet, Olmer et Durand permirent de séparer la maladie du typhus. Les observations se multipliant amenèrent à incriminer le rôle d'un parasite du chien que Raybaud soupçonna être le *Rhipicephalus sanguineus*. En 1930, Durand et Conseil apportèrent la preuve du rôle de cet insecte qui reste infecté pendant l'hiver, comme il ressort des expériences de Joyeux et Piéri. C'est en 1930 que Blanc et Caminopétros signalèrent, pour la première fois en Grèce, l'existence de la fièvre boutonneuse (observations des docteurs Caragianopoulos, Pidaros, Valsamaki, Pergiplie, Coletos, Tsoucos, Philipakis, Contaratos, Tsarotsy). Ils démontrèrent, entre autres choses, la sensibilité du spermophile, la transmission héréditaire du virus chez le tique, la réceptivité du cobaye qui réagit par la réaction thermique et la périorchite à l'inoculation intrapéritonale du broyat des tiques (Caminopétros). Les Rickettsias furent mises en évidence par Durand au niveau des maculo-papules, par Caminopétros et Brumpt chez la tique et dans la vaginale du cobaye infecté.

Claude et Coste, pratiquant des essais de pyréthothérapie, obtinrent un résultat positif avec le sang d'un homme inoculé avec des tiques. Caminopetros obtint également des résultats positifs chez l'homme en partant de la vaginale du cobaye infecté.

L'une des caractéristiques de cette fièvre exanthématique est, encore qu'elle puisse manquer, l'escarre d'inoculation ou « tache noire », décrite en 1925 par J. Piéri, Brugeas, puis par Boinet et Piéri qui la considèrent comme « le point d'inoculation de la fièvre exanthématique ».

En 1931, Combiesco réalisa le premier la tache noire expérimentale en inoculant du sang citraté de malade dans le derme et sous la peau d'un sujet relevant de la pyréthothérapie. Trois jours après apparut une tache rouge qui, les jours suivants, prit une teinte plus foncée en même temps qu'un aspect maculo-papuleux. Trois autres papules apparurent dans la même zone le 5e jour, et plus tard les éléments éruptifs se multiplièrent en couronne autour de la première papule. La température ne s'élève que le 9e jour, suivie après 48 heures d'une éruption qui procéda par poussées successives en différentes parties du corps. Le premier élément éruptif se transforma et donna place à une escarre noire qui, lors de sa chute, laissa une cicatrice nacrée.

Combiesco a l'impression d'une multiplication locale du virus qui amène des modifications tissulaires aboutissant à la tache noire qu'il considère comme un véritable chancre d'inoculation.

En 1933, Caminopetros et Contos ont pratiqué de nombreuses inoculations dermiques chez des malades avec des produits virulents : vaginales et broyat de tiques. Ils obtinrent une « tache noire géante » accompagnée d'une réaction thermique précoce 24 heures après l'inoculation, « le temps d'incubation se confondant avec celui de la maladie ».

En 1936, Baltazard qui avait observé, chez le cobaye de passage, une réaction particulière de la peau, tant à l'occasion de la fièvre boutonneuse que du typhus exanthématique, eut l'idée d'étudier le pouvoir de la multiplication des différents virus exanthématiques dans la peau par la méthode de l'intradermo-inoculation. Il fait remarquer que l'expression « intradermique » signifie en réalité « dermo-hypodermique » chez les petits animaux à peau mince.

En ce qui concerne la fièvre boutonneuse, il a observé qu'une quantité même très faible (0,1) de virus fort, riche en cellules infectées, ou de broyat de tiques émulsionné dans plusieurs centimètres cubes d'eau physiologique, détermine toujours une réaction particulière. L'élevure produite par le produit inoculé dans la peau se résorbe en quelques minutes. Une légère rougeur circonscrite

apparaît 24 heures après et s'élargit pendant 3 jours, atteignant la largeur de la paume de la main. Le 4[e] jour le point de pénétration de l'aiguille redevient visible. La zone centrale de mortification, rouge foncée puis noire, atteint le 1/6 de la lésion qui apparaît comme un « placard rouge, chaud, infiltré, épais, mobile sur la paroi abdominale ». En quelques jours une escarre se produit et tombe en même temps que régresse l'inflammation périphérique. A la 24[e] heure, la température s'élève pour redevenir normale le 8[e] jour. Pour Baltazard on a d'abord affaire à « une réaction thermique liée à la culture locale, sur laquelle vient se greffer dans la suite la courbe de la maladie générale ». Sacrifiant l'animal au maximum de la réaction cutanée il trouve dans la peau un tissu réactionnel formé aux dépens de la couche dermo-hypodermique qui est une culture de virus boutonneux. Le broyat de ce tissu inoculé dans le péritoine d'un cobaye détermine une fièvre boutonneuse s'accompagnant de périorchite (le virus est présent du 2[e] au 7[e] jour). Au point de vue histologique on trouve, le 3[e] jour, la couche épidermique intacte tandis que la couche dermo-hypodermique présente une réaction inflammatoire autour du point d'inoculation et que dans le feutrage lâche des fibres conjonctives on rencontre des lymphocytes, des polynucléaires, de nombreuses cellules mononucléaires du système réticulo-endothélial (histiocytes). La coloration permet de déceler de nombreuses Rickettsias intracellulaires.

La réaction dermique au point d'inoculation a donné lieu à de nombreux travaux et elle a été étudiée récemment en vue du parti qu'on peut en tirer pour le diagnostic différentiel des fièvres exanthématiques en général (Giroud) et de la fièvre boutonneuse en particulier (Logothetis, Kastanakis).

Observation I. — Le 1[er] juin 1938 nous nous inoculons sous la peau un virus boutonneux qui a subi l'épreuve de l'immunité croisée avec le virus murin d'Athènes mais qui n'a pas été éprouvé chez l'homme. Il a pour origine un lot de tiques que nous avons recueilli à la fourrière de la ville à la fin de l'hiver. Nous conservons la souche depuis 14 mois. Elle en est à son 43[e] passage par le cobaye. Les passages sont faits par inoculation intrapéritonéale du mélange vaginale-cerveau. Le liquide, inoculé à la dose de 0,1, est une dilution très étendue en eau physiologique stérile du broyage d'une vaginale : elle peut être évaluée à 1 pour 50. La quantité du virus est donc infime : le liquide, légèrement louche et rosé, ne contient que de rares éléments cellulaires à l'examen microscopique et l'on n'y rencontre pas de Rickettsia. L'inoculation est faite très superficiellement à la surface postérieure de l'avant-bras gauche, *sous l'épiderme*. Le biseau de l'aiguille, très fine, demeure apparent après sa pénétration. 1/10 du liquide est poussé lentement et détermine une petite plage d'œdème qui se résorbera lentement, en 1 heure environ. Vers la 36[e] heure nous constatons de la rougeur au point d'inoculation et une très légère élevure sensible à la pression.

Après 48 heures, la rougeur s'est accentuée et déborde de 1 à 2 cm. la papule initiale qui se détache nettement par sa couleur plus foncée et occupe la place de la petite plage d'œdème produite par l'inoculation dont le contour avait été tracé. Le trajet de l'aiguille reste très apparent. Il n'y a pas de douleur spontanée mais une sensation de tension de la zone enflammée qui s'agrandit et devient sensible au moindre contact. La température est à 38°.

Le 3e jour il y a une légère accentuation des phénomènes locaux. La température ne dépasse pas 38°.

Le 4e jour le centre de la maculo-papule prend un aspect noirâtre. Malgré une sensation de fatigue réelle nous pouvons encore nous livrer à nos occupations et la plus grande gêne vient de ce que nous supportons mal le contact des vêtements sur le bras. La température se maintient à 38°-38°5.

Le 5e jour la tache sombre s'accroît et la zone inflammatoire s'étend du poignet au milieu de la face postérieure de l'avant-bras. Elle est de forme ovalaire, à contour irrégulier. Il n'y a pas d'empâtement, pas d'adhérence au plan profond. Le contraste est remarquable entre la sensibilité douloureuse éveillée en un point quelconque de la zone enflammée, principalement au centre et la sensibilité tout à fait normale des tissus immédiatement voisins Pas de réaction à distance, pas de ganglions perceptibles à la palpation. La température demeure à 38°5, la fatigue augmente et nous devons prendre du repos.

Le 6e jour le point d'inoculation est le siège d'une réaction très intense. Un bourrelet d'œdème violacé déborde de 2 à 3 cm. la papule primitive qui a pris une teinte noirâtre et un aspect pemphigoïde. Elle est d'un diamètre de 1 cm. L'épiderme qui la recouvre est intact mais soulevé. Au-dessous de la phlyctène on distingue un exsudat blanchâtre qui, à la loupe, semble former un réseau. La sensibilité est extrême. La température ne descend pas au-dessous de 38°5 et une sensation de grande fatigue oblige à nous aliter.

Le 7e jour la zone inflammatoire tend à se rétrécir mais la tache augmente. Elle a 1 cm. 5 de diamètre. Le centre s'affaisse. Le bourrelet qui l'entoure s'épaissit et l'épiderme qui le recouvre se soulève à son tour. La phlyctène en couronne augmentera de volume les jours suivants, débordant de 2 cm. 5 l'escarre d'inoculation, puis se plissera au fur et à mesure de la résorption du liquide qu'elle contient. Le liquide, roussâtre, contient quelques mononucléaires et quelques polynucléaires. Aucun germe visible après coloration. Deux ensemencements demeurent stériles. L'apparition et le développement de la phlyctène s'accompagnent de sensations de brûlure surtout accentuées pendant la nuit.

Entre temps la température s'est élevée à 39°-40°. Quelques taches discrètes, rose ou lie de vin, ne s'effaçant pas à la pression sont apparues aux membres supérieurs et inférieurs, puis sur le tronc où ils sont très rares. La surface varie de celle d'un gros pois à celle d'une tête d'épingle. Les plus petites ont un aspect pétéchial. Certaines forment une petite saillie et sont sensibles à la pression. Dans l'ensemble l'éruption reste extrêmement discrète, mais on rencontre des éléments caractéristiques à la plante des pieds et à la paume des mains. Ces éléments persisteront à la fin de la maladie. La face a été respectée.

Des douleurs ont apparu en même temps que les éléments éruptifs et l'élévation de la température. Elles siègent d'abord dans les membres et procèdent par poussées, atteignent tous les groupes musculaires. Les douleurs lombaires et des membres inférieurs sont très pénibles. Les

arthralgies succèdent aux myalgies, ne s'accompagnant d'aucune modification apparente des articulations. Certaines petites articulations demeureront douloureuses après la défervescence. Les organes splanchniques à leur tour semblent présenter une sensibilité anormale. C'est le système nerveux qui est le dernier à entrer en scène.

Vers le 12e jour la céphalée apparaît : douleur superficielle, en casque s'étendant à tout le cerveau. Elle ne durera que 3-4 jours, mais obligera, à certains moments, à faire usage de la glace. Elle est suivie de névralgies, d'otalgie, particulièrement intenses. La photobie qui a débuté dès



Fig. 1. — Lésion locale 12 jours après l'inoculation sous l'épiderme de virus boutonneux (Photographie du Dr LOBANDO).

le 7e ou le 8e jour s'est accrue et la lecture devient impossible. La température demeure entre 39° et 40°.

L'insomnie a été constante pendant toute la maladie. Les rares heures d'assoupissement sont interrompues par des cauchemars qui ont tendance à se prolonger à l'état de veille (fig. 1).

La défervescence commence le 15e jour, la température tombe en 3 jours. L'escarre s'est complètement desséchée et son contour, qui s'était à un moment confondu avec la phlyctène l'entourant, se précise à nou-

veau pour reprendre la forme circulaire qu'il avait au début. Il ne reste plus, autour, qu'un bourrelet scillant rosé, indolore. Partout ailleurs la peau a repris son aspect normal (fig. 2).

Ajoutons, au point de vue clinique, l'absence de tuphos, l'état saburral des voies digestives, le pouls aux environs de 100, des sueurs profuses, l'abaissement de la tension artérielle, de l'albuminurie avec présence de quelques cylindres hyalins, une légère gêne dans la déglutition pendant quelques jours, un peu d'insuffisance hépatique, l'inaptitude à tout effort intellectuel pendant la période fébrile, de l'amaigrissement. Il nous semble avoir eu affaire à une maladie sans gravité réelle mais qui a

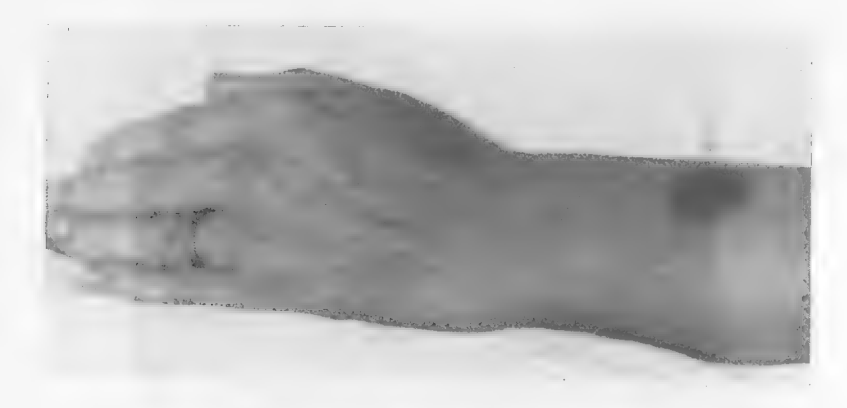


Fig. 2. — Même lésion locale 21 jours après l'inoculation. (Photographie du Dr PETZETAKIS).

« léché » tous les organes. Aucune complication n'était à prévoir car nous étions en excellent état de santé, constaté par un examen médical récent. La convalescence s'est accompagnée d'asthénie persistante.

L'agglutination de OX_{19} pur par le sérum prélevé au 34e jour après l'inoculation a été nettement positive à 1 0/0 après 2 heures d'étuve, à 1 p. 200 après 6 heures à la température du laboratoire.

En résumé, nous avons assisté à l'évolution d'une fièvre boutonneuse caractérisée surtout par le cortège des algies que l'on rencontre généralement, avec prédominance des symptômes nerveux.

C'est le début de l'affection, la concordance entre l'évolution de la lésion originelle et celle de la maladie qui mérite d'attirer l'attention.

Nous attachons une grande importance au fait que l'inoculation a été pratiquée aussi superficiellement que possible et nous pensons que c'est la raison pour laquelle nous avons obtenu une lésion initiale aussi typique.

Les auteurs qui ont étudié les altérations tissulaires au cours des atteintes de l'organisme par les virus exanthématiques ont noté la

multiplication du virus dans les cellules endothéliales des vaisseaux. Pieri et Mosinger, D. et J. Olmer pratiquant la biopsie de la papule éruptive de la fièvre boutonneuse remarquent que les lésions histologiques ont un point de départ endovasculaire et envahissent secondairement les tissus voisins.

Pour Baltazard « il semble que ce soit la stase et le ralentissement du courant sanguin qui, maintenant le virus au contact des cellules électivement réceptives, permettent l'envahissement de ce tissu » et il pense « qu'un virus vivant, en évolution, mis au contact avec les cellules réceptives d'un organisme, peut les envahir et s'y développer de la même manière que le fait pour les cellules endothéliales un virus circulant. La tache noire serait un processus de cet ordre ». Le mode d'inoculation que nous avons adopté nous a permis de nous placer dans des conditions favorables pour vérifier cette hypothèse et, à défaut de biopsie du point d'inoculation, nous avons observé des phénomènes locaux présentant beaucoup d'analogie avec ceux observés par l'auteur chez le cobaye. Comme Combiesco nous avons bien l'impression d'une multiplication locale du virus. La lésion initiale observée par nous présente les caractéristiques d'un « véritable chancre d'inoculation ». La différence dans le moment d'apparition de la réaction et la durée de l'incubation provient peut-être de ce que Combiesco a inoculé dans le derme et peu profondément une assez grande quantité de sang contenant du virus en quantité indéterminée, tandis que nous avons employé du virus en quantité faible mais pur et que le tissu sous-épidermique est peut-être plus électif. Notre cas se rapproche sensiblement de ceux observés par Caminopétros et Contos en ce qui concerne l'importance de la tache noire géante et la brièveté de l'incubation.

Nous partageons entièrement l'avis de Baltazard sur l'interprétation de la période fébrile, plus caractéristique chez l'homme que chez le cobaye qui, suivant l'expression de Ch. Nicolle, joue ici le rôle d'un « intrus ». Il nous a été donné d'en suivre chez nous les deux phases. La première paraît bien être sous la dépendance du développement du virus *in situ* : la température ne dépasse pas 38° et l'état général est peu influencé. La deuxième phase s'accompagne de signes cliniques plus sérieux : la température s'élève à 39°-40°, l'éruption et les douleurs apparaissent en même temps que se manifeste l'atteinte de l'état général. Il est logique de penser que cette phase correspond à l'envahissement de l'organisme. Il nous a semblé d'ailleurs, à cette période, que notre organisme était soumis à de véritables décharges du virus se traduisant par des poussées affectant tel ou tel territoire, tandis que la zone d'inoculation était le siège de poussées congestives, de brûlures entrecoupées

d'accalmies. Nous méfiant de nos impressions subjectives, nous avions tracé le contour de la zone inflammatoire, que nous avons pu voir augmenter ou diminuer légèrement mais nettement dans un même jour. En dehors de ses proportions anormales, la tache noire a évolué de la manière décrite par les auteurs. Comme LEMAIRE l'a observé en un cas, elle a passé par le stade de « véritable bulle pemphigoïde ». Dans le cas particulier, l'escarre s'est peu à peu décollée par son pourtour. Le bord nettement délimité et circulaire a pris un aspect feuilleté en se desséchant tandis que la partie centrale restait adhérente au derme en voie de cicatrisation. La chute n'a eu lieu que le 34e jour seulement, laissant une petite dépression cicatricielle violacée légèrement indurée dont la périphérie était complètement épidermisée. Le centre demeurant bourgeonnant et humide ne s'est desséché que 3 jours après. Il s'est recouvert d'une petite croûtelle noirâtre qui a subsisté une dizaine de jours, tache noire en miniature.

L'escarre avait 2 à 3 mm. d'épaisseur, présentait une surface noire et une tranche grisâtre. Elle paraissait composée de couches épidermiques superposées.

CONCLUSION

1° Un virus boutonneux pur en dilution étendue, inoculé *sous l'épiderme* d'un sujet normal, à la dose de 0,1, s'est montré particulièrement agressif pour la peau. La réaction cutanée locale, plus intense que celles que l'on rencontre généralement dans les conditions de l'infection naturelle et expérimentale, a été suivie d'une fièvre boutonneuse typique, caractérisée par la discrétion de l'éruption, la prédominance des arthro-myalgies et des symptômes nerveux.

2° L'inoculation sous-épidermique telle que nous l'avons pratiquée se rapproche mécaniquement, bien que grossièrement, de la piqûre de la tique, mais elle en diffère par la nature du virus qui ici est pur et fixé sur l'animal. Les lésions que nous avons observées sont donc sous la dépendance du seul virus.

3° Cette observation clinique s'accorde avec les recherches faites par d'autres expérimentateurs qui pensent qu'il y a d'abord culture locale du virus dans la zone élective de la peau, amenant la production de la tache noire, puis ensuite diffusion du virus dans l'organisme. La seconde phase de la période fébrile et les symptômes concomitants seraient en rapport avec cette généralisation.

4° L'emploi d'un virus fixé peut paraître séduisant, en matière de pyréthothérapie, mais l'intensité des symptômes que nous avons

observés en employant une quantité infime de virus doit inciter à en titrer préalablement la virulence, si possible, en tenant compte du mode d'inoculation adopté.

Bibliographie

Conor et Bruch. — Une fièvre éruptive observée en Tunisie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1910, t. III, f. 8.

Conor et Hayat. — Nouveaux faits concernant la fièvre boutonneuse de Tunisie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1910, t. III, f. 10.

Boinet, J. Pieri et Dunan. — Recherches nouvelles sur la fièvre exanthématique du littoral méditerranéen. *Bull. Acad. de Médecine*, octobre 1928, n° 33.

Et. Burnet et D. Olmer. — La maladie de Marseille (fièvre exanthématique de nature indéterminée) est-elle la même maladie que la maladie de Brill (typhus bénin) et le typhus tropical ? *Annales de l'Institut Pasteur de Tunis*, t. XVI, p. 4 et *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1927, f. 10.

Et. Burnet, P. Durand et D. Olmer. — Essai de transmission de la fièvre exanthématique, par les poux. *C. R. Académie des Sciences*, décembre 1928.

P. Durand et Conseil. — Transmission de la fièvre exanthématique par la tique du chien. *C. R. Acad. Sciences*, 1930, t. 190, p. 124.

Joyeux et Pieri. — Recherches sur l'hibernation du virus de la fièvre exanthématique. *C. R. Académie des Sciences*, mars 1931,

G. Blanc et J. Caminopetros. — La fièvre boutonneuse en Grèce. *Annales de l'Institut Pasteur hellénique*, 1931, t. II, n° 3; *Bull. Académie de Médecine*, 1931, p. 1620.

Copanaris. — L'application en Grèce du traitement par la pyréthothérapie aux personnes atteintes de maladies mentales. *Bull. Office Intern. d'Hygiène*, 1932, p. 300.

J. Pieri et J. Brugeas. — Sur un nouveau cas d'exanthème infectieux épidémique. *Presse Médicale*, 1925, p. 1530.

Boinet et J. Pieri. — Epidémie d'exanthème infectieux indéterminé observé sur le littoral méditerranéen. *Presse Médicale*, 5 novembre 1927, n° 89.

Combiesco. — Sur la nature de la « tache noire » décrite dans la fièvre exanthématique de Marseille. *C. R. Soc. Biologie*, t. CXIII, p. 1281.

Baltazard. — Multiplication du virus boutonneux dans les tissus. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1936, p. 403.

J. Pieri et Mosinger. — La papule exanthématique. *Soc. Méd. Marseille*, juillet 1932.

Lemaire. — La maladie de Conor et Bruch, maladie mondiale. *Algérie Médicale*, mars 1931.

Claude et Coste. — Fièvre exanthématique provoquée et son utilisation pour la pyréthothérapie. *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris*.

J. Caminopetros et B. Contos. — Intradermo-réaction à la fièvre boutonneuse. *C. R. Académie des Sciences*, mars 1933, p. 967.

P. Durand et S. Conseil. — Transmission expérimentale de la fièvre boutonneuse par le *Rhipicephalus sanguineus*. *C. R. Académie des Sciences*, mai 1930, p. 124.

Caminopetros. — La réaction scrotale du cobaye provoquée par inoculation des tiques infectées avec le virus de la fièvre boutonneuse. *C. R. Soc. Biol.*, juin 1932, p. 344.
E. Logothetis et E. et S. Kastanakis. — Sur les méthodes biologiques du diagnostic de la fièvre exanthématique (fièvre boutonneuse). *Bull. Soc. Path. Exot.*, mai 1938, p. 329.
P. Giroud. — Les anticorps des affections exanthématiques. Le test des séro-protections cutanées. *Bull. Soc. Path. Exot.*, avril 1938, p. 245.

RAPPORT SUR LA PESTE DANS L'ILE DE HAINAN

Par E. LANDAÜER

Les faits qui sont à la base du présent rapport ont été recueillis à l'occasion d'un voyage entrepris par l'auteur du 18 avril au 6 mai 1937 d'après les instructions du Directeur du Service National de la Santé publique à Nanking.

Dans le présent travail il n'est pas question de l'île de Hainan en général, il est facile de se documenter sur ce sujet dans différents traités qui viennent d'être complétés par une étude très approfondie du docteur Wu Lien-Teh (*China Quarterly*, 1937, reprinted *in Rep. N. Quarantine Service*, VII, 1937).

Climat. — Quelques mots seulement pour corriger certaines informations données sur le climat de Hainan. L'île n'a jamais connu de station climatologique propre. Des observations météorologiques poursuivies pendant un certain temps ont été recueillies à la maison douanière à Hoihow. Toutes les indications figurant dans les nombreux rapports sur Hainan remontent à cette source unique. Il a fallu beaucoup de temps pour contrôler les instruments dont les douaniers se sont servis et pour faire l'analyse de leurs rapports qui tous deux se trouvent dans un état déplorable. Toutes les données sur le degré hygroscopique de l'air sont pratiquement sans valeur. Les courbes de température un peu meilleures se basent seulement sur 4 lectures par mois; pour pouvoir les utiliser il faudrait contrôler les calculs. Pour la quantité de pluie enregistrée, il faut compter avec une erreur d'au moins 10 o/o ou même davantage.

Les tableaux qui suivent sont donnés avec les réserves mentionnées ci-dessus. Les températures moyennes ne représentent pas la véritable moyenne, mais la moyenne arithmétique entre les températures les plus élevées et les plus basses du mois enregistrées avec

un thermomètre maximum-minimum. Nous avons renoncé à reproduire les chiffres concernant l'humidité. La chute d'eau est exprimée en millimètres par mois.

Mois	Températures moyennes °C			Quantité de pluie enregistrée		
	1934	1935	1936	1934	1935	1936
Janvier	15,0	19,5	16,0	5,4	4,5	10,0
Février	17,0	18,5	20,0	9,5	5,0	12,0
Mars	21,5	24,0	18,5	4,5	13,0	42,0
Avril	23,5	24,5	25,5	77,4	99,0	111,0
Mai	27,0	27,0	27,0	61,7	8,0	245,0
Juin	30,5	30,0	30,0	115,2	93,0	121,0
Juillet	28,0	29,0	30,0	266,2	104,0	121,0
Août	28,0	27,5	28,0	152,3	329,0	43,0
Septembre	27,0	27,0	28,5	311,0	181,0	traces
Octobre	23,0	26,0	25,0	186,0	251,0	»
Novembre	22,5	27,5	23,5	21,0	230,0	»
Décembre	19,0	19,0	20,0	traces	42,0	14,0

Comme les températures favorables à la propagation de *X. cheopis* varient entre 20° et 27°7 C on devrait s'attendre d'après le tableau I à ce que la saison de la peste débute à peu près au mois d'octobre, c'est-à-dire 4 semaines après que la température tombe pour la première fois à environ 27°. Durant les mois de janvier et de février la température tombe trop bas ; donc on devrait s'attendre à une interruption de nouveaux cas de peste ; mars, avril et mai par contre offrent de nouveau des conditions favorables pour l'épidémie. Il résulte de nos investigations sur place que l'incidence saisonnière de la peste répond d'une façon générale à ces prévisions, mais elle en diffère considérablement, dès que l'on va dans les détails. En réalité les premiers cas apparaissent pendant les mois de septembre et octobre, le maximum est atteint en janvier, les derniers ont été observés en avril ce qui n'empêche pas que l'épidémie puisse se prolonger jusqu'au mois d'août. Les discrépences entre le nombre de cas et la température ne doivent pas nous surprendre, si nous tenons compte de la façon dont s'effectuent les prises de température à Hoihow. De plus l'humidité de l'air est un facteur dont nous ignorons encore l'importance.

Histoire de la peste

Les informations suivantes ont été obtenues en questionnant de nombreux habitants spécialement les médecins, dans de nombreux villes et villages de Hainan. Les données antérieures sur l'histoire de la peste proviennent surtout des rapports écrits de l'hôpital de la mission amé-

ricaine à Nodoa ; je tiens à remercier ici l'inspecteur en chef qui a mis le matériel à ma disposition.

La date exacte de la première apparition de la peste sur l'île est inconnue mais il est très probable que les débuts remontent à quelques années avant ou après 1900. Les premiers cas reconnus concernent deux enfants qui sont morts de peste bubonique vers la mi-décembre 1904 ; ils étaient arrivés avec leurs familles le 14 décembre de Tingan. On dit qu'une épidémie régnait dans la même année à Tingan même, ville sur le Chin or Kiungchow River et capitale d'un hsien du même nom. Le Chin, « fleuve d'or », prend sa source dans les montagnes de la partie centrale de Hainan, descend dans la direction nord-est et se jette dans la mer près de Hoihow, la plus grande ville de l'île et en même temps son port principal. On croit que Hoihow a été infecté avant Tingan. Un autre port, Tanhsien, capitale du hsien du même nom, a été infecté en même temps. Il n'y a par conséquent aucun doute que la peste à Hainan soit en rapport avec la grande pandémie qui a pris Hong-Kong comme point de départ en 1896.

Au début de notre siècle il n'existait que peu de voies de communication pouvant servir au trafic dans l'île. L'échange des marchandises se pratiquait par eau, ou bien au moyen de chars à bœufs. Le Chin River a été un des fleuves les plus importants et les villes situées sur ses rives ont fait des recettes considérables grâce au commerce.

Chinkiang, capitale de Tsingmai Hsien, située à environ 60 lieues de Tingan, a été infectée en même temps que Tingan même. Il a été démontré que la peste à Nodoa a débuté parmi les charretiers et les commerçants venus de Chinkiang.

Les épidémies de peste ont sévi à Tingan en 1904, 1905, 1906 et depuis lors probablement chaque année à quelques exceptions près. Ainsi les années 1933 et 1934 ont été indemnes de peste, mais l'épidémie a repris pied pendant les deux saisons suivantes.

Comme nous l'avons mentionné, les deux premiers cas de peste ont été notés à Nodoa à la mi-décembre 1904, d'autres cas se sont déclarés vers la fin de l'année et ont conduit à une réelle épidémie avec environ 1.000 décès et qui dura jusqu'au mois de septembre 1905. Aucun cas n'a été observé pendant le mois d'octobre, mais le mois suivant la maladie est revenue et dura jusqu'au mois de mai 1906. Au mois d'août de la même année une nouvelle vague se prépara et se prolongea jusqu'au mois de mars 1907. Depuis lors les épidémies se répétèrent chaque année jusqu'en 1917, elles duraient d'habitude à peu près 3 mois. Tandis qu'au début de l'épidémie les morts se comptaient par centaines, vers la fin de celle-ci il n'y en avait plus que quelques dizaines ; depuis 1917 plus un seul cas n'a été observé. En 1937, on trouva pour la première fois de nouveau des rats morts dans la ville, mais aucun cas de perte humain ne fut observé.

Si la peste s'est rapidement répandue dans les ports et dans les villes d'une certaine importance dans le nord de Hainan, la partie sud resta apparemment indemne. Le centre et une bonne partie du sud sont protégés par de hautes montagnes qui ont empêché l'introduction de la maladie, moins peut-être par leur présence que par le fait que la population montagnarde est très dispersée et semi-nomade. Les ports du sud semblent avoir échappé parce qu'ils n'ont que peu de rapports avec les ports non Hainiens, spécialement Hong-Kong ; le danger d'infection des ports dans le nord de l'île de Hainan fut amoindri grâce à la courte durée des foyers actifs.

Après avoir pris pied dans quelques villes à l'intérieur de Hainan-nord, la peste se répandit dans les villages environnants mais avança beaucoup moins vite que durant les années précédentes. Tandis que, pour la distance de Hoihow à Nodoa (120 km.), il fallut 4-6 années, la maladie mit 8 ans pour atteindre Nanfeng à une distance de 12 km. seulement. La première épidémie à Nanfeng (1912) venant de Nodoa était particulièrement grave, toute la population s'est retirée dans les montagnes s'abritant pendant plusieurs mois sous des tentes. La conséquence probable fut que la peste a disparu de la ville tandis que les environs étaient contaminés et sont restés infectés jusqu'à ce jour. Cette année, bon nombre de rats furent trouvés morts à Nanfeng. Malgré l'absence de cas chez l'homme, il n'y a pas de doute qu'il y a là toujours un danger d'infection. Il est assez caractéristique que les villages entre Tingan et Nodoa ont été infectés beaucoup plus tard que les villes. Nosiao, dans Linkoo hsien, par exemple eut sa première épidémie en 1912, la peste y a éclaté chaque année jusqu'en 1927, quand elle disparut. Dans les villages environnants infectés également en 1912 environ, des cas ont été observés jusqu'à aujourd'hui bien que leur nombre ait montré une tendance à diminuer dans les dernières années.

Retournons à Tsingmai ; le manque de grandes routes et les moyens de communication plutôt restreints ont empêché la dispersion dans les villages. C'est ainsi que la capitale Chinkiang, une fois délivrée de la peste, n'a jamais plus été réinfectée. Dans la partie sud du hsien (5th. chu) par contre la peste a pu prendre pied pendant ces dernières années simultanément avec la construction de routes d'automobiles qui ont rejoint cette partie du district avec Tingan hsien gravement infecté. La peste apparut pour la première fois à Hsichung en 1934, provenant peut-être de Tinchang ; Poweh fut infecté en 1936. La mortalité de la peste a été estimée à 100-200 cas dans les 3 dernières années.

La capitale Tingan hsien a été atteinte par la peste dans les premières années du siècle, depuis là les villages des alentours ont été infectés et l'infection n'a plus disparu jusqu'à l'heure actuelle. Cette année même de nombreux cas ont été observés par l'auteur à Kaoliang, Ksinkoo, et dans de nombreux villages près de Tingan. Il paraît que la maladie a fait peu de progrès pendant les 20 années qui suivirent sa première apparition, elle a dépassé la ville depuis l'époque où on a construit des routes dans la partie sud du district. Elle évolue en 1925 ; Lungtang, ville à 45 km. sud de Tingang, a été infectée alors. Deux autres villes situées entre Tingang et Lungtang ont été infectées plus tard, Leiming en 1930 et Lungmen en 1932. Un autre progrès a été enregistré en 1928 quand les 4 villes de Tinchang (dans Kiunghan hsien) Nanli, Fenmo et Linmen ont été atteintes simultanément. Depuis lors tous les villages environnants ont été entièrement infectés et toute la région doit être considérée comme foyer endémique.

Ce foyer de peste n'évolua pourtant pas plus vers le sud ; les 3 villes susmentionnées sont situées sur ou près des pentes de montagnes qui atteignent 1.700 m. environ d'altitude. Ces montagnes sont habitées par des tribus primitives menant une vie plus ou moins nomade. Bien qu'incriminés souvent par les peuplades des pays plats d'avoir introduit la peste parmi eux, il n'a pas été possible de fournir la preuve de cette accusation.

Quant à l'extension de la peste dans la direction ouest, nous avons déjà relaté comment le pays voisin de Tsingmai hsien a été infecté

depuis Tinchang en 1934. Il nous reste à discuter la propagation de la maladie dans la direction est.

Linkoo a environ 15 km. à l'est de Lungtang, a eu sa première légère épidémie en 1933 ; on n'observa aucun cas les 3 années suivantes, par contre 10 cas mortels en 1937. Linkoo est située sur une route qui joint Lungtang avec Kacheck, une des villes les mieux construites et prospère de l'île qui ait résisté à l'infection jusqu'à aujourd'hui.

La peste progressait dans la direction est sur le système de route reliant Tingan et Lungtang avec Wenchang, capitale d'un hsien du même nom. Le premier cas dans cette ville fut attribué à un chauffeur qui circulait sur cette route et qui mourut au début de mars 1937. Les 6 cas suivants se sont déclarés durant le même mois dans une famille d'épicier au centre de la ville ; il en sera question plus loin. 3 ou 4 cas ont été observés en avril, j'en ai vu deux à Hohlow où ils ont été hospitalisés. Pendant les mois de mars et d'avril, la mortalité des rats a été si prononcée que les autorités furent alarmées. Entre autres mesures on se mit à ramasser les rats morts dans des caisses en fer blanc suspendues dans les rues. La police a été chargée de les vider journellement, c'est ainsi qu'on a ramassé 104 rats du 25 au 31 mars et 394 du 1er au 25 avril.

Wenchang entretient une bonne partie de son trafic avec les villes de l'intérieur par camions-automobiles, en échangeant des fruits, des cannes à sucre, du riz, des peaux et d'autres produits agricoles contre des produits manufacturés. Une partie de ce commerce est dirigé sur Maihow, ville à 12 km. au sud de Wenchang. Là encore une épizootie sévère persista durant tout le printemps de cette année, mais on n'a pas observé de cas chez l'homme ni avant ni pendant cette période.

Dans un village nommé Maying, à 4 km. de Maihow, une série de 13 cas a été observée au début de cette année ressemblant beaucoup à une explosion de peste pulmonaire. Des décès de rats ont été observés à la même époque. A part cet endroit l'infection du village à l'est de Hainan n'a apparemment pas encore eu lieu.

Résumant l'histoire de la peste sur l'île, nous sommes obligés d'admettre que la maladie a été introduite de Hong-Kong vers 1900. Atteignant d'abord les parties nord de Hoihownet probablement Tanhsien, les deux foyers se sont éteints au bout de peu de temps mais sont restés effectifs en transmettant la maladie à l'intérieur. Elle se propagea tout d'abord aux principaux ports des fleuves et ensuite à l'intérieur en suivant des routes fréquentées par des chars à bœufs et des voituriers transportant des marchandises. Cette extension a été lente ; elle fut probablement arrêtée pendant les années 1912-1925, période pendant laquelle la maladie se propagea des villes aux régions avoisinantes. Il est important d'insister sur le fait que l'infection villageoise représente une phase distincte dans l'épidémiologie de la peste. Les villes sont infectées les premières mais la maladie a tendance à s'éteindre après une série d'éruptions plus ou moins violentes. La seconde étape (qui ne doit pas nécessairement faire suite à la première) consiste dans l'invasion de la campagne, où la maladie prend un caractère différent. Le petit

nombre de rats impliqué conduit à une chaîne ininterrompue de cas sporadiques ou de petites épidémies, comprenant au plus 10 personnes par endroit. Arrivé à ce stade, il est extrêmement rare de voir la maladie s'éteindre spontanément dans les régions ainsi infectées et très souvent des villes qui ont été exemptes de peste pendant un certain nombre d'années sont réinfectées par les villages.

Vers 1925, par suite de la construction de nombreuses routes, la peste est entrée dans une nouvelle période d'activité. Jusqu'à cette époque, l'endémie était limitée aux environs de la ligne Tingan-Nodoa ; elle s'étendit par la suite à presque toute la partie sud de Tingan hsien. Depuis là elle avança vers le sud-ouest envahissant les parties les plus méridionales du Kiunghan hsien et du Tsingmai hsien (1928-1936). En se propagant vers l'est elle atteint les bords de Tingang en 1933 et attaque deux villes au Wenchang hsen en 1937. *Il n'y a donc pas de doute que nous nous trouvons en ce moment dans une période d'expansion favorisée par l'augmentation journalière du trafic motorisé qui peut mener à une infection de toutes les parties habitées de l'île.*

Quelques détails d'intérêt épidémiologique.

Incidence saisonnière. — Les dates concernant la présente saison ont été recueillies dans différentes villes du Tingan hsien et sont exposées dans le tableau suivant :

Incidence saisonnière des épidémies de 1937.

Ville	Premiers cas	Maximum	Fin	Cas mortels
Tingan. .	septembre	février	avril	70-100
Ksinkoo .	déc. (2 cas)	avril (12 morts)	»	env. 15
Laoliang .	mars	avril (9 morts)	»	13
Leiming .	mars	—	—	3
Linkoo. .	février-mars	—	—	3
Nanli . .	novembre	février	avril	10
Linmeng .	décembre	»	»	20

Au courant d'épidémies antérieures la même incidence saisonnière a été constatée dans les endroits qui ont été épargnés durant la saison actuelle : Nodoa, Nosiao, Tinchang, Lungtang.

Distribution d'après l'âge et le sexe. — A la campagne le nombre des femmes malades est de beaucoup supérieur à celui des hommes ; parmi les enfants il n'y a pas de différence nette entre les deux sexes. Dans les villes la distribution entre les sexes paraît être uniforme.

Mortalité. — Les médecins du pays que j'ai consultés sur ce point ont estimé la mortalité à plusieurs reprises à 40 o/o à 50 o/o, chiffres qui correspondent fort bien à l'expérience faite en Fukien.

Rapport sur quelques cas. — Les cas suivant sont d'un intérêt particulier, parce qu'ils indiquent comment la peste se répand dans une ville. Les cas furent observés à Wenchang au début de l'épidémie de 1937, épidémie de courte durée, la première que la ville ait jamais eue. Sur un total de 10 cas, 6 éclatèrent dans une seule famille et le reste était dispersé dans différentes parties de la ville.

Cas 1. — Homme âgé de 56 ans, boutiquier à Wenchang, tomba malade le 14 mars avec bubon inguinal gauche, fièvre, frissons. Le bubon s'ouvre après environ 10 jours en même temps que la fièvre tombe. Guérison.

Cas 2. — Agé de 29 ans, fils des nos 1 et 4, aide dans l'affaire de son père, tomba malade le 19 mars avec bubon axillaire droit, température très élevée, au bout de 3 jours comateux. Meurt le 22 mars. Tousse un peu, les crachats du dernier jour renferment du sang. Seul cas dans la famille.

Cas 3. — Agé de 18 ans, neveu de no 1, vivant dans le magasin, malade le 16 mars, bubon à l'abdomen, fièvre, meurt le 23.

Cas 4. — Femme de no 1 vivant à la campagne, vint à la ville pour soigner son mari. Tomba malade le 23 mars avec bubon dans la région claviculaire gauche. Malaise, fièvre, frissons. Fièvre persiste plus de 10 jours, amélioration graduelle, le bubon incisé au bout de 3 semaines, continua à suppurer, durant notre observation, soit jusqu'au 26 avril.

Cas 5. — Agé de 17 ans, fils des nos 1 et 4, lycéen, vivant à la maison tomba malade le 24 mars avec bubon inguinal gauche en même temps température élevée, 2 jours plus tard autre bubon inguinal apparaît à droite ; meurt dans la nuit (26-27 mars) dans le délire. Il avait pris froid et toussait avant l'infection pesteuse.

Cas 6. — Agé de 23 ans, fille des cas rapportés sous nos 1 et 4, donnait des soins aux autres malades dans la famille. Tomba malade le 29 mars avec bubon à l'occiput et de la fièvre. Le bubon suppura après 4 jours, la fièvre continua pendant plusieurs semaines. Guérison graduelle.

L'information précédente nous a été fournie par la malade no 4. La malade admet qu'environ 5 ou 6 rats morts ont été trouvés dans la maison pendant et avant l'épidémie. Quant au magasin, il s'agit d'une épicerie où se vendaient des fruits et des légumes. L'éclosion de la maladie démontre de nouveau le fait bien connu que les magasins de vivres sont toujours les premiers à être attaqués si la peste prend

pied sur un terrain vierge. Forcément des vivres infestés de puces ou peut-être de rats ont été introduits des régions endémiques au centre de Hainan.

Rats et puces. — Il a été impossible de collectionner beaucoup de rats pendant la courte période de notre séjour à Hainan. Sur environ 20 spécimens la majorité appartenait aux *R. norvegicus*, type classique et moins que 20 o/o au type *R. Rattus*. Sur 55 puces recueillies sur ces rats 48 étaient *X. Cheopis*, 4 *P. irritans* et 3 *L. Musculi* (*segnis*). Bien que le nombre de puces soit trop petit pour pouvoir tirer des conclusions quantitatives, il nous paraît certain que *X. Cheopis* est, comme dans les autres régions infectées au sud de la Chine, le véritable vecteur de la peste sur Hainan. Il est possible que *P. irritans* joue aussi un rôle dans la transmission de la maladie sur l'île bien qu'il soit généralement considéré comme un vecteur sans importance. Pendant la dernière saison, à peu près chaque saison a été infectée par un nombre terrifiant de ces insectes.

A Wenchang 6 rats ramassés morts par les habitants ont été examinés : 4 ont montré des signes macroscopiques de peste. Des frottis des ganglions lymphatiques, du foie et de la moelle osseuse ont été examinés. On a trouvé des bacilles pesteux dans les frottis colorés de 3 animaux. Il n'y a donc pas de doute sur la nature de l'épizootie à Wenchang.

Propositions pour le contrôle de la peste sur l'île de Hainan.

Les endroits suivants peuvent être considérés en ce moment comme des foyers endémiques :

1° tout le Tingan hsien,

2° les parties de Tsingmai et Kiungshan hsien situées au sud du Golden River,

3° la moitié sud du Linkoo-hsien,

4° les plaines de la partie sud-est de Tanhsien hsien (terrain de Nodoa),

5° Wenchang hsien bien qu'infecté ne peut être considéré comme foyer endémique, mais va l'être certainement sous peu.

Comme la région endémique est encore restreinte, il paraît possible d'éliminer la maladie en quelques années à condition que les mesures appropriées soient prises à temps. Les préparatifs sur une large base s'imposent afin que toute la campagne anti-pesteuse puisse être mise en action en même temps. La question la plus

importante est d'obtenir rapidement suffisamment de personnel bien entraîné. Toutes les aides doivent être recrutées parmi les indigènes parce que autrement les difficultés de langues seraient insurmontables (il y a à peu près 15 patois parlés sur l'île). Tout le travail devrait être concentré dans une organisation unique capable d'une coopération serrée avec la magistrature du district. Nous proposons d'établir un bureau avec 3 stations dans les foyers endémiques. Il y aurait avantage à se passer d'un corps permanent de fumigation ; à sa place les indigènes devraient être entraînés dans chaque ville et dans chaque village par des sapeurs-pompiers-volontaires qui ne toucheraient la solde que pendant la période d'entraînement et de service effectif en temps d'épidémie. En disposant d'un nombre suffisant de pompes et de gaz cyanhydrique aux points stratégiques, il sera possible de combattre une éclosion de peste partout et à tout moment. Ce système exige un groupe d'instructeurs hautement qualifiés. Grâce à l'organisation dont nous disposons à Fukien, il devrait être possible d'obtenir un nombre suffisant d'instructeurs qualifiés (inspecteurs de peste) en un temps relativement court.

LA LUTTE ANTIPLASMODIALE. SES BASES PHARMACODYNAMIQUES

Par Ph. DECOURT

Malgré sa richesse apparente, la gamme des médicaments spécifiques dont dispose le paludologue à l'heure actuelle est malheureusement incomplète. Dans une communication récente, faite en collaboration avec J. Schneider (1), nous avons rappelé que nous ignorons totalement encore la morphologie et même la localisation dans l'organisme des plasmodes pendant de longues phases de l'évolution parasitaire chez l'hôte vertébré. Or, c'est justement contre ces formes parasitaires inconnues et certainement extra-érythrocytaires (qu'il s'agisse de schizontes ou, suivant l'hypothèse de Grassi, d'une forme inconnue à découvrir) que la thérapeutique s'est montrée jusqu'à présent impuissante : nous ne possédons pas de médicament actif aux doses thérapeutiques sur les parasites pendant la période qui suit leur inoculation dans le derme sous la

(1) Les lacunes de nos connaissances sur le cycle plasmodial chez l'hôte vertébré. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. Séance du 6 juillet 1938, no 7, pp. 603-609.

forme de sporozoïtes et pendant les périodes qui séparent les rechutes.

Il ne faut cependant pas sous-estimer la valeur de la chimiothérapie actuelle qui, pour être incomplète, n'en permet pas moins une lutte antiplasmodiale efficace. Mais, pour établir d'une façon précise les conditions de cette lutte dans la pratique, il est nécessaire de bien connaître les possibilités pharmacodynamiques des médicaments mis actuellement par la chimie à notre disposition. Nous nous bornons ici à rappeler d'une façon sommaire et forcément un peu schématique les notions qui nous paraissent essentielles, renvoyant pour le reste à des publications antérieures.

*
* *

Si la thérapeutique se montre inactive sur les formes plasmodiales extra-érythrocytaires elle peut détruire par contre toutes les formes érythrocytaires des divers paludismes humains. Ces formes érythrocytaires comprennent :

1° les schizontes qui provoquent les phénomènes morbides, ne transmettent pas le paludisme mais peuvent donner naissance aux gamètes. L'action sur les schizontes intéresse donc directement le malade et indirectement les collectivités ;

2° les gamètes qui ne provoquent pas de phénomènes morbides, transmettent le paludisme par l'intermédiaire de l'anophèle, ne peuvent pas donner naissance aux schizontes. L'action sur les gamètes n'intéresse donc pas les malades pris individuellement mais est très importante pour les collectivités.

Les médicaments antipaludiques actuellement utilisés se réduisent à 3 types :

a) la *Quinine* qui peut être prescrite sous la forme de différents sels, et quelques alcaloïdes voisins ;

b) la *Quinacrine* (= Atébrine ;

c) la *Præquine* (= Plasmochine), la *Rhodoquine* (= 710 F.), la *Rodopréquine* (association par parties égales de Præquine et de Rhodoquine) (1).

Les diverses variétés parasitaires réagissent d'une façon différente à la thérapeutique : par exemple les schizontes du *P. falciparum* résistent beaucoup plus à la quinine que les schizontes des *P. vivax* ou *malariæ*.

(1) Pour des raisons toxicologiques, nous utilisons de préférence la Rodopréquine, mais toutes nos expériences ont été faites également avec la Præquine seule et la Rhodoquine seule. L'activité des trois médicaments est identique et ce qui est dit pour la Rodopréquine reste vrai pour les deux autres médicaments.

La thérapeutique du paludisme qui avait été surtout *symptomatique* avec la quinine ne tarda pas à prendre l'aspect d'une médication *étiologique* et *spécifique* lorsqu'apparurent les médicaments synthétiques : chaque forme de chaque variété parasitaire avait un médicament approprié qui devait être administré pour détruire le parasite correspondant. Tout ceci joint à une posologie imprécise et, de plus, variable pour les différentes formes parasitaires ne tarda pas à donner naissance à des schémas thérapeutiques nombreux qui nécessitèrent une pharmacopée complexe et des recherches hématologiques multiples. Nous nous sommes élevé contre cette conception étroitement étiologique de la thérapeutique du paludisme qui nous apparut non seulement inutile mais sans correspondance avec la réalité. Nous faisions, en effet, les remarques suivantes : certaines formes parasitaires ne provoquent pas de troubles cliniques ; les formes parasitaires observées dans le sang périphérique ne correspondent souvent pas à celles qui persistent dans le reste de l'organisme et qui sont justement les plus difficiles à atteindre ; l'action médicamenteuse est moins électivement spécifique qu'on ne le crut tout d'abord ; elle varie considérablement avec l'évolution de la vie parasitaire au cours de son passage chez l'homme, le même médicament n'ayant pas toujours la même action sur la même forme de la même variété parasitaire ; enfin elle doit viser plus la faculté de reproduction que la vie même du parasite. C'est ainsi que nous avons été amené à remplacer la conception étiologique par une conception *biologique* de la chimiothérapie palustre (1).

Pour simplifier l'exposition, nous schématisons dans le tableau ci-dessous l'action des différents types de médicaments (2).

Nous espérons que ce tableau est suffisamment explicite pour qu'il soit inutile d'y joindre des explications complémentaires (on les trouvera d'ailleurs au besoin dans nos publications antérieures). Il paraît cependant nécessaire d'apporter quelques précisions sur l'action dysgonique que nous avons mise en évidence il y a quelques

(1) On trouvera des renseignements plus complets sur cette question dans : Les bases d'une thérapeutique curative du paludisme. *Rivista di Malariologia*, 1936, pp. 358-369 ; les bases d'une chimioprophylaxie collective du paludisme et la prévention des rechutes. *Rivista di Malar.*, 1937, pp. 60-78 ; La thérapeutique curative spécifique du paludisme. Société de Thérapeutique, séance de novembre 1936, *in Bulletin* de décembre ; La maladie palustre dans ses rapports avec la thérapeutique. *Presse Médicale*, n° 21, 13 mars 1937

(2) Ce tableau reproduit à quelques modifications près, celui que nous avons présenté aux cours de chimiothérapie que nous avons faits à la Faculté de Paris en janvier 1938 (cours de thérapeutique : prof. Harvier) et à l'Institut de Parasitologie en juillet 1938 (cours de Malariologie : prof. E. Brumpt).

	Quinine	Quinacrine	Rodopréquine
ACTION SUR LES SCHIZONTES :			
Action schizonticide = détruit les schizontes	++	++	*très faible* (aux doses thérapeutiques)
Action dysgonique = suspend momentanément l'évolution asexuée (provoque une sorte d'état réfractaire artificiel)	*36 heures* (environ)	*3 semaines* (en diminuant progressivement)	
ACTION SUR LES GAMÈTES :			
Action gaméticide = détruit les gamètes	*faible*	±	++
Action antisporogonique = empêche la fécondation des gamètes chez l'anophèle (rend le sang des malades non contagieux)	0	0	++
ACTION SUR LES RECHUTES :			
(action sur la reproduction schizogonique ? ou sur les formes extra-érythrocytaires ?)	*faible*	+	+
Total :	SCHIZONTICIDE	— SCHIZONTICIDE — DYSGONIQUE — *laisse peu de rechutes*	— GAMÉTICIDE — ANTISPOROGONIQUE — associé aux schizonticides *diminue les rechutes*

années (tout d'abord sous la dénomination d' « état réfractaire quinacrinique ») et qui a été confirmée depuis par d'autres auteurs. En effet, par notre faute sans doute et par la dispersion de nos publications dans diverses revues, elle ne semble pas avoir été toujours exactement comprise. Mais auparavant nous croyons préférable d'en indiquer l'intérêt en montrant pourquoi nous avons été amené à baser sur elle, en grande partie, nos méthodes prophylactiques.

*
* *

L'action dysgonique se borne à suspendre l'évolution parasitaire. Il peut sembler plus simple de détruire les parasites. Effectivement, nous possédons des schizonticides et des gaméticides puissants ; mais l'expérience nous montre que, sauf au début de la

maladie, il est très difficile de détruire la totalité des parasites, d'où les rechutes. En outre l'immunité dans le paludisme reste pendant longtemps très faible et n'est jamais absolue d'où la possibilité de réinfestations et même de surinfestations.

On a donné le nom d' « éradication » aux tentatives de traitements curatifs d'une population entière dans le but d'arrêter une endémo-épidémie. Le « mass-treatment » des auteurs anglais en représente un des types les plus caractéristiques. Ces traitements massifs lorsqu'ils sont appliqués dans de bonnes conditions au cours d'une forte épidémie, donnent généralement d'excellents résultats immédiats mais qui représentent seulement la somme des résultats individuels de la cure. Dès le début de nos recherches, nous avons insisté sur le fait que, du point de vue épidémiologique général, ces tentatives d'éradiction ne peuvent avoir qu'un effet transitoire, en supposant même que la totalité de la population ait pu être traitée convenablement.

1° Même après les traitements curatifs les plus énergiques, il se produit des rechutes et des résurgences qui rendent de nouveau contagieux une partie des malades traités.

2° Les *anophèles continuent à être infestés*, donc dangereux pendant une longue période.

3° Les « faits de mouvements humains » introduisent de nouveaux porteurs de parasites dans la région.

Il résulte de tout ceci que, peu de temps après les traitements curatifs de masse les mieux faits, toutes les conditions sont réunies pour la réapparition rapide de l'endémie. De fait, les tentatives d'éradication, malgré des résultats immédiats brillants ont toujours donné des résultats secondaires décevants (1) et nous restons étonné de voir que, dans les pays les plus divers, on les ait tentées avec l'espoir d'en obtenir mieux qu'un effet passager. Suivant l'intensité de l'anophélisme et l'importance des facteurs humains, l'endémo-épidémie réapparaît après une période qui varie le plus souvent de 3 semaines à 2 mois (2).

Au paludisme, maladie à rechutes, dont l'immunité reste très faible pendant de longues années, et qui peut être entretenue en dehors de l'homme, il faut opposer une prophylaxie continue. Dans ces conditions il devient plus simple de se borner à rendre les parasites inoffensifs, quitte à ne pas les détruire immédiatement. C'est en partant de ces idées générales et de nécessités d'ordre pratique

(1) Mis à part, bien entendu, quelques cas particuliers qui correspondent à des conditions épidémiologiques locales exceptionnellement favorables.

(2) Les traitements curatifs de masse ont aussi l'inconvénient de nécessiter, sous une surveillance médicale réduite, des thérapeutiques très actives qui risquent de ce fait d'être mal tolérées.

(en particulier impossibilité de réunir régulièrement une population plus d'une fois par semaine) que nous avons recherché d'une façon systématique les possibilités d'un traitement continu à doses faibles et espacées. C'est ainsi que nous avons pu mettre en évidence l'action dysgonique de la Quinacrine.

*
* *

Action dysgonique.

C'est une notion à la fois parasitologique et clinique.

Au point de vue *parasitologique*, on constate que les schizontes sous l'influence de cette action perdent presque entièrement la possibilité de se reproduire suivant le type asexué en donnant naissance à des cellules filles, et de prendre le type sexué en se transformant en gamètes.

Au point de vue *clinique* cette action se traduit par l'absence de phénomènes morbides, malgré la présence de schizontes parfois nombreux dans le sang périphérique. On peut dire que les hématozoaires sont alors réduits, en quelque sorte, à une vie végétative telle que les phénomènes de reproduction, s'ils ne sont pas entièrement nuls, restent tout au moins si restreints qu'ils ne suffisent pas à déclencher l'accès fébrile ni même à entretenir les troubles généraux dus à une schizogonie intense et répétée : anémie, accroissement splénique, diminution de la résistance physique.

La *dose totale* nécessaire pour faire apparaître cette action au début du traitement est variable ; elle dépend de deux facteurs opposés qui réagissent l'un sur l'autre : le facteur parasitaire, le facteur organique (1).

La *dose journalière optima* qui permet d'entretenir ensuite cette action est remarquablement fixe : aux environs de 0 g. 25 chez l'adulte (2). Nous n'avons pas fixé cette dose arbitrairement : l'expérience nous a, en effet, montré qu'au-dessous de 0 g. 20, l'activité

(1) Si le malade est en période d'accès fébrile, l'agressivité du parasite est beaucoup plus grande que la résistance opposée par l'organisme. Dans ce cas une seule « dose journalière optima » ne suffit pas à empêcher totalement le développement du parasiste dont le potentiel schizogonique est élevé, mais diminue sensiblement sa vitalité. Une ou plusieurs doses supplémentaires permettront d'affaiblir suffisamment l'agressivité parasitaire pour que la schizogonie soit suspendue même si des parasites (intra- ou extra-érythrocytaires) persistent dans l'organisme. Nous ne voulons pas insister ici sur les principes du traitement curatif des paludismes récents et des paludismes de rechute. Voir à ce propos : « Les bases d'une thérapeutique curative » et « La maladie palustre dans ses rapports avec la thérapeutique » déjà cités.

(2) Pour tenir compte des variations individuelles, nous utilisons dans

de la dose journalière diminue rapidement et qu'inversement, au-dessus de o g. 3o, l'efficacité n'augmente que dans une proportion insignifiante, sans augmenter la durée de l'action dysgonique.

La *durée* de l'action dysgonique atteint près de 3 SEMAINES mais, PENDANT CETTE PÉRIODE L'ACTION DYSGONIQUE S'AFFAIBLIT PROGRESSIVEMENT. Il en résulte une conséquence importante : si le parasite est peu agressif (qu'elle qu'en soit la raison : organisme résistant, potentiel schizogonique faible, immunité palustre relative) une dose bi-mensuelle sera suffisante pour empêcher tout phénomène morbide. Dans le cas contraire (potentiel schizogonique élevé, surinfestations nombreuses, déficience passagère de l'organisme, etc.) il sera nécessaire de rapprocher les administrations médicamenteuses de telle façon que l'action dysgonique reste en permanence suffisamment puissante pour s'opposer à la schizogonie plasmodiale. Il sera nécessaire de *les rapprocher d'autant plus que le rapport entre l'agressivité du parasite et la résistance de l'organisme sera plus grand et que les réinfestations ou les surinfestations seront plus nombreuses.*

*
* *

Il est toujours difficile de préciser le mécanisme d'action des médicaments. Nous ne connaissons pas encore exactement celui de l'action dysgonique. Nous faisions cependant remarquer, dès le début, qu'elle ne paraissait pas pouvoir être liée à la simple présence de la Quinacrine dans l'organisme. En effet :

a) une dose journalière faible mais fréquemment répétée se montre moins active qu'une dose journalière optima distribuée à un rythme beaucoup plus lent, alors même que la quantité de Quinacrine ingérée dans le second cas est au total plus faible. Par exemple, la dose de o g. 10 répétée 3 à 4 jours par semaine est moins efficace que la dose de o g. 3o répétée seulement 3 fois par mois.

b) la durée de l'action dysgonique, toutes conditions égales par ailleurs, n'augmente pas sensiblement lorsqu'on dépasse, même dans de très grandes proportions, la dose journalière optima.

En outre, les dosages de Quinacrine dans le sang et les divers tissus de l'organisme montrent qu'il n'y a aucun rapport entre

nos méthodes la dose uniforme de : o g. 3o chez l'adulte. Nous avons, chez l'enfant, fixé cette dose par tâtonnement à :

o g. o5 pour les nourrissons jusqu'à 1 an.
o g. 10 pour les enfants de 1 à 3 ans.
o g. 15 pour les enfants de 3 à 6 ans.
o g. 20 pour les enfants de 6 à 9 ans.
o g. 25 pour les enfants de 9 à 12 ans.

la courbe de l'action dysgonique et celle de la concentration du médicament dans le sang ou dans les tissus (1).

La Quinacrine disparaît très rapidement suivant la courbe « d'une fonction exponentielle avec courbe asymptotique » (HECHT). Il en résulte que 2 ou 3 jours au maximum après l'administration médicamenteuse, on ne trouve plus qu'une quantité infime de Quinacrine dans l'organisme, de beaucoup inférieure à celle qu'il est nécessaire de faire apparaître momentanément dans l'organisme pour obtenir l'action dysgonique (voir tableaux I et II) (2).

*
* *

L'action dysgonique permet d'obtenir une prophylaxie continue ; mais cette action s'affaiblissant progressivement, pendant la période qui sépare une administration médicamenteuse des suivantes, une prophylaxie basée strictement sur elle risque d'être débordée par l'endémo-épidémie à l'occasion de phénomènes météorologiques défavorables, d'une poussée anophélienne, d'un nouvel apport de population impaludée, etc., si les administrations médicamenteuses sont très espacées. En les rapprochant, on peut obtenir une protection beaucoup plus efficace, mais on fait apparaître ainsi un triple inconvénient :

— on augmente le prix de revient,

(1) HECHT a minutieusement étudié la courbe de la réserve d'Atébrine chez plusieurs espèces d'animaux (lapin, souris, cobayes, chat) après une ou plusieurs administrations médicamenteuses par voie buccale, intramusculaire ou intraveineuse dans les organes suivants : poumons, cœur, foie, bile, reins, estomac, duodénum, intestin grêle, cæcum, gros intestin, rate, pancréas, testicules, ovaires, encéphale, cerveau intermédiaire, cervelet, bulbe, muscle, utérus, peau, aorte, moelle osseuse, muscle d'injection, sang total, sérum, globules rouges (Die verteilung des atebrins im organisms. *Naunyn Schmied. Archiv*, Bd. CLXXXIII, 1936, H. 1, pp. 87-105).

Il a pu montrer ainsi que la courbe de disparition de l'Atébrine est sensiblement la même dans tous les tissus, bien que la concentration soit très variable, le poumon et le foie étant les organes qui retiennent le plus d'Atébrine. Le passage du médicament dans le sang est très court.

(2) Dans l'expérience du tableau I, la concentration est tombée 48 heures après l'injection : pour les poumons de 30 à 6, pour le foie de 22,5 à 4, pour la rate de 22,5 à 2. Les ovaires n'en contiennent plus que 0,5 et tous les autres organes 0. Les 3/4 de l'Atébrine passée dans le sang au moment d'une injection intramusculaire de 7 mg. 5 par kg. chez le chat ont déjà disparu du sang 6 minutes après l'injection. Nous insistons sur ce point parce que le fait de retrouver des traces de Quinacrine dans l'organisme, longtemps après l'administration du médicament en a fait tirer des conclusions à notre avis erronées. Des expériences en cours nous permettront, espérons-nous, d'apporter quelques précisions dans ce domaine.

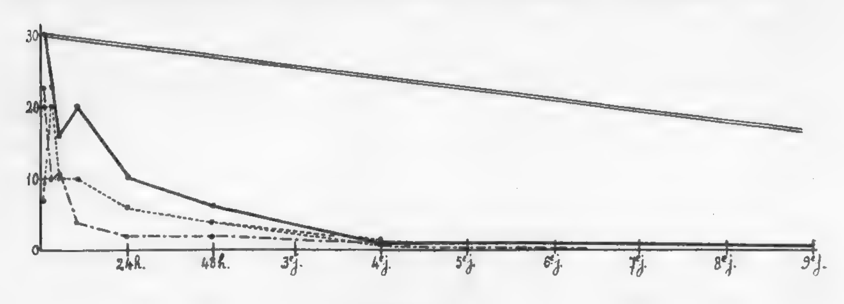


TABLEAU I

L'action dysgonique est schématiquement représentée par une droite (double trait) qui s'abaisse progressivement pour atteindre le o au bout de 20 jours conformément aux résultats cliniques.

La courbe en trait continu représente la concentration de l'atébrine en centièmes de milligramme par gramme dans le poumon 1 heure, 3 heures, 5 heures, 10 heures, 24 heures, 48 heures, 4 jours et 9 jours après *injection intramusculaire* de 15 mg. d'atébrine par kg. chez le CHAT.

Le trait discontinu représente la courbe de la concentration dans le *foie*, le trait en pointillé la concentration dans la *rate* dans les mêmes conditions (Les courbes sont établies d'après les dosages de HECHT).

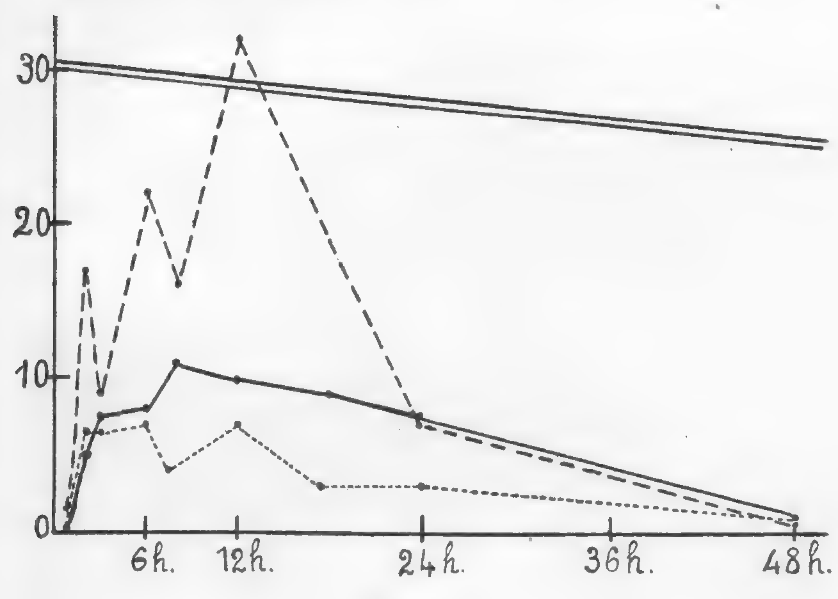


TABLEAU II

Les courbes sont établies dans les mêmes conditions que dans le tableau I, l'administration ayant été faite par *voie buccale*, les dosages effectués 1 heure, 2 heures, 3 heures, 6 heures, 8 heures, 12 heures, 18 heures, 24 heures, 48 heures après l'absorption médicamenteuse.

Dans toutes les expériences on constate que le foie est l'organe qui contient les concentrations les plus élevées après l'administration d'atébrine par voie buccale, alors que c'est le poumon qui en contient le plus après administration par voie intramusculaire ou intraveineuse.

— on trouble plus fréquemment les populations dans leurs occupations,

— on risque, avec un rythme trop rapide, de faire apparaître une coloration des téguments chez un certain nombre de sujets traités. Aussi, dans le cas d'une endémie grave, pour conserver sa lenteur au rythme de distribution sans lui faire perdre de son efficacité, doit-on s'efforcer de diminuer, par ailleurs, les possibilités de contagion En dehors de la lutte antianophélienne qu'il y a toujours intérêt, bien entendu, à mener en même temps que la prophylaxie médicamenteuse lorsqu'elle peut être réalisée aisément, on peut obtenir ce résultat par une méthode particulière que nous avons essayée pour la première fois en 1934, en collaboration avec G. Villain, Ch. Marini et R. Dupoux, sous le nom de « prophylaxie mixte ». Cette méthode trouve une indication spécialement nette dans le cas où une lutte antianophélienne efficace ne peut-être appliquée dans une région d'endémie sévère. En voici le principe :

Plusieurs expériences au laboratoire (Barber 1929, Missiroli) et sur le terrain (Missiroli) avaient montré que, grâce à ce que nous avons appelé l'action antisporogonique, le sang des malades porteurs de gamètes peut être rendu non contagieux avec une dose minime (0 g. 02 environ chez l'adulte) d'un médicament gaméticide. Mais les expériences systématiques menées sur le terrain en Sardaigne par Missiroli en 1931, 1932, 1933 et 1934 se sont montrées décevantes. On rend effectivement le sang des malades non contagieux par la distribution du médicament à action antisporogonique (dans ses expériences Missiroli utilisait la Quinoplasmine, association de quinine et de plasmochine), mais on se heurte à deux difficultés.

1° il faut atteindre la presque totalité de la population fixe et *mouvante*, sinon la partie non traitée entretient l'endémie.

2° malgré la médication, de nouveaux gamètes continuent à apparaître dans le sang des malades et il faut les rendre inoffensifs au fur et à mesure de leur formation. C'est ainsi que Missiroli ne put obtenir un résultat nettement favorable qu'en faisant au minimum deux distributions par semaine de Quinoplasmine à la totalité de la population d'un village dont l'isolement facilitait pourtant l'expérience.

Ces inconvénients entraînent des conditions d'application pratique telles que, malgré les résultats obtenus, la méthode ne peut être utilisée efficacement que dans des cas exceptionnels. En outre, la distribution bi-hebdomadaire de Quinoplasmine aux doses utilisées provoquait des intolérances médicamenteuses.

Mais une action antisporogonique utile peut être obtenue dans

des conditions très différentes si on l'adjoint à l'action dysgonique de la Quinacrine. En effet, l'action dysgonique empêchant la formation de nouveaux gamètes on peut, chez un sujet traité simultanément par la Quinacrine et la Rodopréquine, *espacer* la médication antisporogonique sans en diminuer l'efficacité. L'action antisporogonique, obtenue de cette façon sans être obligé de recourir à un rythme fréquent, diminue dans une grande mesure les possibilités de contagion, donc la gravité de l'endémie. Ainsi le rythme de la médication dysgonique qui devait rester rapide tant que l'endémie était grave peut ensuite être ralenti progressivement sans inconvénient.

En outre, la méthode mixte coupant le cycle épidémique, homme malade — anophèle — homme sain, à la fois au départ et à l'arrivée, une partie de la population peut être traitée irrégulièrement sans que la population régulièrement traitée voit augmenter notablement son risque de contamination (1).

*
* *

Comme on l'a vu plus haut, l'action dysgonique fait disparaître les accès fébriles au bout d'un temps variable suivant les sujets. Il en résulte que, lorsqu'on établit une prophylaxie collective au cours d'une épidémie, la courbe des accès dans une région prend la forme d'une hyperbole qui s'approche du o après 5 ou 6 distributions médicamenteuses environ (voir tableau III).

Le disparition des parasites n'est pas immédiate; elle est d'autant plus longue que la région est plus gravemement impaludée, et la courbe des index plasmodiques successifs forme le plus souvent une droite. La persistance des parasites contraste avec la disparition des phénomènes cliniques et il en résulte une dissociation caractéristique entre la courbe parasitaire et la courbe des accès (voir tableau IV).

Dans plusieurs mémoires successifs nous nous sommes efforcé de présenter aussi simplement que possible les différents éléments de la lutte antiplasmodiale. Nous avons ainsi pù dégager les notions générales qui doivent, à notre avis, lui servir de base. Il nous sera plus facile maintenant d'exposer dans un dernier mémoire, son application dans la pratique.

(1) Voir à ce propos le mémoire de PH. DECOURT, G. VILLAIN, CH. MARINI et R. DUPOUX consacré aux « Expériences de prophylaxie collective du paludisme par les produits synthétiques effectuées en Tunisie au cours de l'année 1934 », in *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, janvier 1936, et plus spécialement dans ce mémoire la partie consacrée à l'application des calculs de Ross à la méthode mixte.

L'expérience nous a montré que 30 o/o d'une population pouvait échapper à une prophylaxie régulière dans une région à endémie grave sans grand danger pour le reste de la population.

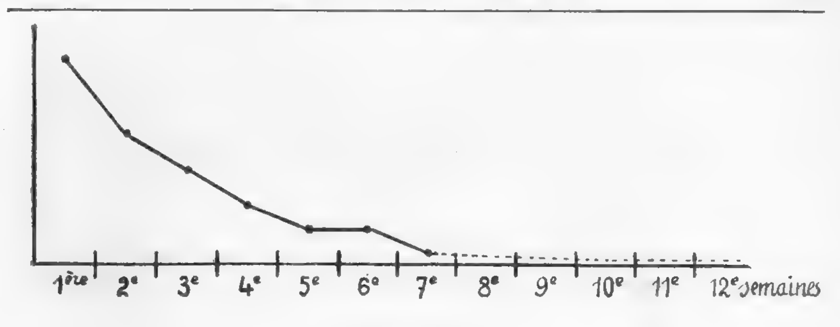


TABLEAU III

Courbe de disparition des accès fébriles sous l'influence d'une prophylaxie dysgonique établie aussitôt après l'apparition de l'épidémie annuelle habituelle.
Prophylaxie mixte (Quinacrine, Rhodoquine). Rythme hebdomadaire
Pas de traitement préalable.

(*d'après une expérience inédite*).

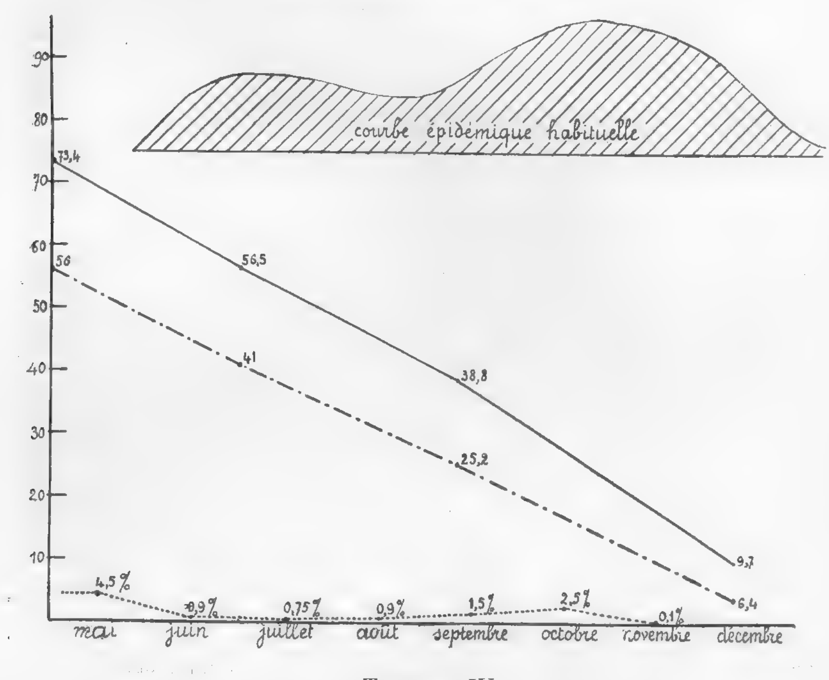


TABLEAU IV

Le trait continu indique la courbe des index plasmodiques chez l'enfant.
Le trait discontinu indique la courbe des index plasmodiques chez l'adulte.
Le trait pointillé indique le pourcentage mensuel d'accès par rapport au nombre d'habitants traités.
Prophylaxie mixte (Quinacrine et Rodopréquine). Rythme hebdomadaire. Traitement préalable variable suivant la zone.
Début de la prophylaxie avant le début de l'épidémie annuelle normale (dont l'époque et l'intensité habituelles sont marquées par les traits horizontaux dans le haut du tableau).
La recrudescence légère des accès en octobre coïncide avec un mouvement de population saisonnier.

(*d'après l'expérience de l'Oued Zerga, 1935*).

DES ERREURS DE DIAGNOSTIC EN MATIÈRE DE TRYPANOSOMIASE (1)

Par FOURNIALS

Trop souvent encore, la trypanosomiase passe inaperçue aux yeux de médecins coloniaux cependant avertis.

Faut-il incriminer les descriptions données dans les traités ? Nous ne le pensons pas — car si l'on a pû, il y a quelques années, décrire à la maladie une période primaire, secondaire, tertiaire comme dans la syphilis (division d'ailleurs factice comme il arrive souvent, lorsqu'on veut procéder par analogie), par contre la division actuelle en stade lymphatico-sanguin et stade encéphalo-méningé nous paraît exacte, commode et correspondant à la réalité.

Nous pensons plutôt que cette difficulté tient à deux causes : suivant que le malade est vu en France ou en pays d'endémicité.

Dans le premier cas on ne pense pas assez à la trypanosomiase. On oublie trop facilement que tel sujet inoculé par une glossine dans son pays d'origine peut ne présenter les premières manifestations de sa maladie que longtemps après (le délai de trois années n'est pas rare). Et ainsi tel tirailleur infesté dans son village de Côte d'Ivoire ou du Congo présentera les premières manifestations de son mal à Libourne ou Montauban ; en Guyane, en Syrie ou à Madagascar, en Algérie.

Dans les deux cas, c'est que le médecin n'aura pas réalisé cette analyse des symptômes d'abord, puis cette synthèse qui permet de transposer les possibilités de la pathologie interne dans les réalités de la clinique. De ce qui est didactique, le médecin n'a pas fait son profit sur le terrain de la pratique. Et aussi, souvent, l'*examen aura été insuffisant*.

Aussi avons-nous pensé être utile à nos confrères coloniaux et, aussi, métropolitains, en leur mettant sous les yeux les erreurs de diagnostic le plus habituellement commises.

Nous n'avons eu qu'à parcourir les observations de trypanosomés passés dans le service de médecine générale de l'hôpital militaire Michel Lévy à Marseille et de relever les diagnostics d'entrée — ou prendre les observations de malades rapatriés de la colonie pour continuation de traitement.

La lecture en sera peut-être édifiante.

(1) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène Coloniales de Marseille, le 6 octobre 1938.

I. *Européens*. — 1° M. Pr..., colon en A. E. F. achève un séjour de 5 ans. Avant son embarquement, se rend à l'Institut Pasteur de Brazzaville pour recevoir le certificat médical exigé, en ce qui concerne la trypanosomiase, de tout individu quittant la colonie.

Il s'agit pour lui d'une simple formalité.

N'a jamais été malade pendant son long séjour, n'a jamais eu de fièvre.

A éprouvé simplement de la fatigue générale, de la lassitude qu'il a mises sur le compte de son long séjour :

Examen du sang en goutte épaisse : Trypanosomes ++—.

Ponction lombaire : 0,40 d'albumine ; 26 cellules.

2° Médecin Lt. G..., d'un secteur de prophylaxie en A. E. F. Fait de la température depuis quelques jours. Recherche l'hématozoaire dans son sang — examens négatifs. Institue cependant un traitement quinique. L'état fébrile persiste. Il se dirige vers un poste où il pourra trouver un de ses confrères. Sueurs très abondantes — il trempe sept pyjamas dans une nuit. Tombe dans le coma.

A un 14e examen de sang, on découvre le trypanosome.

3° Gi..., Douanier à Tabou (Côte d'Ivoire).

S'inquiète de la durée des siestes qu'il fait. Ne se réveille que vers 17 h. 30. D'autre part, impuissance génitale complète.

En fait part au médecin du poste en lui disant, sur le ton de la plaisanterie, qu'il doit avoir la maladie du sommeil.

Ce diagnostic est aussitôt écarté, tel une mauvaise pensée, parce que dans l'endroit on n'a jamais signalé la maladie du sommeil. Toutefois on sait qu'il y a des tsés-tsés.

Aussi lorsqu'il présente, quelques jours plus tard, de la fièvre et de la fatigue, lui fait-on de la quinine ; sans résultats.

Mais un jour, en goutte épaisse : trypanosomes ! Si on l'interroge d'une façon précise, il se souvient d'avoir présenté quelque temps auparavant, à la face externe de la jambe droite deux furoncles, « qui n'ont pas eu de tête » et apparition tout autour d'un placard rouge.

4° Il s'agit d'un jeune homme de 25 ans, planteur en Guinée. Rapatrié pour anémie tropicale. Paludisme. Il voit de nombreux médecins en France qui portent les diagnostics les plus divers. L'état général décline très rapidement. Le malade devient grabataire. Son chef d'entreprise qui habite Marseille obtient qu'un de nos confrères de l'Ecole d'Application puisse le visiter. Le diagnostic de trypanosomiase est porté.

Une ponction lombaire révèle : plusieurs centaines de lymphos au millimètre cube. Une quantité importante d'albumine, des trypanosomes dans le liquide céphalo-rachidien.

5° En avril 1938, au cours d'un bref séjour chez nous à Albi (Tarn), un de nos amis nous demande de voir, en consultation, son neveu rentré prématurément de la Côte d'Ivoire où il possède des plantations. Il a été vu à son débarquement à Marseille.

Comme il présente un ganglion cervical droit, quelques éosinophiles dans le sang on a pensé à une maladie de Hodgkin et on a prié un chirurgien d'enlever ce ganglion aux fins d'examen anatomo-pathologique.

Dès les présentations d'usage, à un « shake-hand » qui n'a rien d'américain, le sujet déclare que nous lui avons fait atrocement mal à la main.

Présente l'aspect d'un paralytique général content de soi ; très indifférent en ce qui touche sa santé. Déclare avec le sourire, à la question qui lui est posée, qu'il présente une impuissance génitale complète. Prurit intense et généralisé pendant l'interrogatoire. Examen somatique : petits ganglions cervicaux bilatéraux de consistance élastique. Hyperesthésie osseuse des tibias et de la paume des mains. Exagération des réflexes rotuliens. Logorrhée. Rire niais pendant l'examen :

Ponction lombaire :

290 cellules.

1 g. 20 d'albumine.

8 trypanosomes à l'examen direct dans la cellule de Nageotte.

Quinze jours après, nous apprenons le décès du malade.

II. *Indigènes.* — 1° SARAGONO SORO, 10e R. T. S., originaire de Côte d'Ivoire. Rapatrié sur France pour :

« Hypocondrie sur un fond de débilité mentale ».

Une note de son médecin traitant signale qu'il se couche constamment et paraît toujours somnolent ! qu'il est impossible de le garder dans une infirmerie à cause de sa grande malpropreté.

A son arrivée à Michel Lévy : sujet vigoureux : 82 kg., on note : lenteur des mouvements, bouffissure de la face, facies inexpressif, trémulation des muscles de la mimique, tremblements généralisés, ganglions cervicaux bilatéraux :

Trypanosomes dans les ganglions :

Ponction lombaire :

30 cellules ;

0,40 d'albumine.

2° SANA DIOUMA, D. I. C. (nouvellement débarqué de Conakry). Entré pour : « troubles mentaux » en Neuro Coloniale.

On note : amaigrissement, dépigmentation, bouffissure du type myxœdémateux, déficit global de la force segmentaire. Dysmétrie-hypermétrie. Réflexes normaux. Tremblement des extrémités.

Pas de troubles de la sensibilité. Incontinence d'urines.

Ganglions trapéziens, bilatéraux, élastiques.

Au point de vue mental : Désorientation. Troubles du caractère.

Trypanosomes à la ponction des ganglions.

Ponction lombaire :

Cellules innombrables.

Trypanosomes.

0,45 d'albumine. Bordet-Wassermann positif + + + dans le sang.

3° BAGAYOKO TAROBA, 4e R. T. S., en France depuis 2 ans. Entre en observation pour : « troubles mentaux ».

S'est livré à des excentricités et a présenté des fugues à sa Compagnie. Se dit « Commandant ».

Très agité. Quand il le peut : se couvre de galons.

Malpropre, boulimique. Chante des heures entières.

Adénopathies cervicale et trapézienne.

Troubles de la démarche, perte de l'équilibre.

Ganglions : nombreux trypanosomes.

Ponction lombaire :

200 cellules au millimètre cube.

0,56 d'albumine.

Trypanosomes très nombreux.

Bordet-Wassermann fortement positif dans le sang, négatif dans le liquide céphalo-rachidien.

4° Dovieniko Paté, 1er R. mixte de Madagascar, rapatrié pour : « Douleurs articulaires. Somnolence ».
Ganglions cervicaux (observation incomplète), présence de trypanosomes dans les ganglions.
Ponction lombaire :
6 cellules.
0,20 d'albumine.
Pas de trypanosomes.

5° Mamadou Kali, 8e R. T. S. (Guinée). Entré pour : « laryngite persistante, traitée 8 jours à l'infirmerie sans résultat ».
A l'entrée : somnolence marquée. Force musculaire, sensibilité : normales. Signes d'irritation pyramidale : réflexes très vifs. Signes de Babinski et d'Oppenheim positifs à gauche, avec réflexe contro-latéral. Ganglions trapéziens.
Sang : rares trypanosomes à la triple centrifugation.
Ganglions : pas de trypanosomes.
Ponction lombaire :
50 cellules.
0,85 d'albumine.
Pas de trypanosomes.

6° Hamadou Keita, 15e R. T. S. Philippeville. Originaire de Guinée. En France ou Algérie depuis 1 an et demi. Rapatrié pour « amaigrissement, fatigue générale ».
A présenté de la fièvre par accès.
A l'entrée : euphorique, parole embarrassée, réponses contradictoires, prurit généralisé. Ganglions élastiques : carotidiens, trapéziens, épitrochléens, axillaires, inguinaux. Réflectivité : vive.
Percussion osseuse douloureuse.
Sang : goutte épaisse : Trypanosomes +++.
Ganglions : Trypanosomes ++.
Ponction lombaire :
100 cellules.
1 g. d'albumine.
Pas de trypanosomes.

7° Cissé Amadou, 4e R. A. C. Originaire de Saint-Louis (Sénégal). A voyagé depuis la Gambie jusqu'à Kayes. A quitté l'Afrique depuis *3 ans*. Rapatrié de Saïgon pour : « fatigue générale, amaigrissement ».
A l'entrée : très mauvais état général, douleurs épiphysaires tibiales, nombreux ganglions cervicaux. Ganglions : présence de trypanosomes.
Ponction lombaire :
225 cellules.
0,60 d'albumine.

8° Midou, 2e classe, 17e Sénégalais (Guinée). Rapatrié de Syrie pour : « bronchite chronique, sclérose des sommets ».
A l'entrée à Michel Lévy : examens clinique et radiographique négatifs. Ganglions cervicaux et trapéziens. Douleurs osseuses au niveau des tibias. Ganglions : trypanosomes +.

Ponction lombaire :
7 cellules.
0,30 d'albumine.

9° TANDAOGO, 12e R. T. S. (Haute-Volta). En France depuis 2 ans. Entré pour « gastrite chez un sujet atteint de nicotinisme aigu et syphilis ».

A l'entrée : asthénie, somnolence, lenteur des mouvements, réflexes paresseux.

Sang, goutte épaisse : trypanosome 0.
Ponction lombaire :
128 cellules.
0,65 d'albumine. Trypanos : +.

10° NOUABABIÉ GOULIBALY (Haute-Volta). A quitté son pays depuis 6 mois. Evacué de Guyane sur Bordeaux et Fréjus pour : « mauvais état général. Ganglion de BORREL ».

A l'entrée : amaigrissement. Lésions de grattage, malpropreté. Aspect hébété, démarche soudée, perte d'équilibre. Signes d'irritation pyramidale (réflexes vifs, trépidation épileptoïde. BABINSKI +. Ganglions : trypanosomes peu nombreux.

Sang : trypanosomes 0 en goutte épaisse.
Ponction lombaire :
190 cellules.
0,80 d'albumine.
Présence de trypanosomes.

11° PANKALO HAURA, 13e R. T. S. Alger (Haute-Volta), 5 mois de service. Evacué d'Alger pour : « polyadénite généralisée, bronchite à répétition. Amaigrissement ».

A l'entrée : le malade a un aspect figé, il est hébété et somnolent.
Examen du système nerveux : négatif.
Ganglions : présence de trypanosomes.
Ponction lombaire :
20 cellules.
0,22 d'albumine.
Triple centrifugation du sang ++.

12° PÉPALÉ, 10e R. T. S. Tunisie (Guinée). Evacué pour « anémie et amaigrissement progressif. Adénopathie cervicale ». Entre moribond, cachectique, refroidi. Yeux fixes, absence de mimique, contracture des mâchoires, hypertonie musculaire généralisée.

Ne peut parler ni déglutir. Tachycardie importante. Nombreux ganglions cervicaux élastiques. Ganglions : Trypanosomes +.
Ponction lombaire :
354 cellules.
0,85 d'albumine.
Trypanosomes : ++.
Décédé le surlendemain.

Pour toute indisponibilité à son corps, avait été « exempté de chaussures 6 fois ».

13° KANIBA DIARA, D. I. C. Entré à l'hôpital pour « bronchopneumonie ».

La trypanosomiase est dépistée à l'hôpital au cours de sa convalescence.

Il présente une légère altération du psychisme, un peu de somnolence, un certain état d'apathie, de la lenteur des mouvements, de l'hyperesthésie profonde.

Sang : triple centrifugation.

Ganglions : trypanosomes +.

Ponction lombaire :

100 cellules.

0,50 d'albumine.

14° TIENITE KAMBO, 4e R. T. S. (Haute-Volta). Entré d'abord à l'hôpital Saint-Mandrier à Toulon d'où il sort, sur Fréjus, avec le diagnostic suivant : « troubles du caractère ; inutilisable dans une unité ».

A l'entrée à l'hôpital de Fréjus : mimique hébétée. Troubles de la marche et de l'équilibre. Ponction lombaire positive.

Dirigé sur l'hôpital Michel Lévy où l'on voit un malade à l'état général conservé.

Une hyperesthésie osseuse très accusée.

Pas de trypanosomes dans le sang ou les ganglions.

Ponction lombaire :

200 cellules.

0,40 d'albumine.

Trypanosomes assez nombreux.

15° SAME KAMA, 17e R. T. S., Beyrouth (Haute-Volta). A quitté son pays il y a un an et demi. Entré à l'hôpital de Beyrouth pour : « céphalée continuelle. Somnolence, considéré à son unité comme paresseux et simulateur ».

On note alors : réflectivité vive, réflexe pupillaire paresseux,

Une ponction lombaire donne :

120 cellules.

0,70 d'albumine.

Pas de trypanosomes.

S'installe ensuite de l'incontinence d'urines.

Considéré comme syphilitique et traité par le Novar et le cyanure de Hg, sans résultats.

On essaie alors le trypoxyl et le médecin traitant constate que de l'euphorie fait place à l'abattement et que l'incontinence d'urines a disparu.

Evacué sur Michel Lévy sans diagnostic ferme. A son entrée : tachycardie.

Ponction lombaire :

232 cellules.

0,67 d'albumine.

Pas de trypanosomes.

Le traitement rend le liquide céphalo-rachidien normal en tous ses éléments.

16° SOULEYMANE BALDÉ, D. I. C. de Bordeaux (Guinée). Evacué sur Fréjus pour :

« Adénopathie hilaire droite ». « Micropolyadénopathie généralisée, suspect de tuberculose ».

On le trouve un peu hébété. Marche hésitante et titubante. Réflexes très exagérés. Percussion des os très douloureuse. Ganglions : trypanosomes +.

Ponction lombaire :
580 cellules.
0,85 albumine.
Quelques trypanosomes.
La réaction au benjoin colloïdal est positive dans la zone syphilitique.
Mêmes constatations à « Michel Lévy ».

17° GAMBILI BAMBARA. Côte d'Ivoire. A quitté son pays depuis 2 ans. Entre pour : « amaigrissement. Mauvais état général. Etat subfébrile. Obscurité respiratoire ».

On note un amaigrissement extrême. Lésions de grattage intense. Bradykinésie. Hyperesthésie osseuse intense. Exagération des réflexes. Pas de ganglions.

Ponction lombaire :
85 cellules.
0,60 albumine.
Trypanosomes +.
Décédé 12 jours après.

18° SOME FANKABE (Haute-Volta). Avait été reconnu trypanosomé à Ouagadougou lors d'une visite de *dépistage*, ne présentait aucun trouble d'aucune sorte.

Avait présenté des trypanosomes dans le suc ganglionnaire avec liquide céphalo-rachidien normal.

On avait fait un traitement stérilisateur.
Envoyé en Syrie, là reprise de sa trypanosomiase.
Ponction lombaire :
75 cellules.
0,63 albumine.

19° NIAME, D. I. C. (Guinée). Un an de service en Algérie. Evacué de Djijelli sur Philippeville pour : « Troubles psychiques ». BORDET-WASSERMANN + traité au Cyanure Hg, puis de Philippeville sur « Michel Lévy » pour : « douleurs au creux épigastrique ».

A l'entrée : euphorique, visage bouffi, lésions de grattage, ganglions carotidiens de consistance molle. Tachycardie.

Sang : quelques trypanosomes après triple centrifugation.
Ponction lombaire :
192 cellules.
0,85 d'albumine.
Rares trypanosomes dans le culot.

20° NIOUKASSARY COULIBALY, 12ᵉ R. T. S. (Côte d'Ivoire). Etant à La Rochelle, dirigé sur hôpital de Bordeaux pour béri-béri qu'il a présenté effectivement. Dirigé sur Fréjus où on note des ganglions.

Dans ces ganglions on découvre des trypanosomes ; également dans le sang après triple centrifugation.

Ponction lombaire :
24 cellules.
0,30 albumine.
Pas de trypanosomes.

21° OLE KAM, 4ᵉ R. T. S. (Haute-Volta). Envoyé sur l'hôpital Ste-Anne à Toulon pour : « fatigue générale ».

Il entre dans le service d'un neuro-psychiâtre très distingué de la Marine. Il en sort avec la mention suivante : « syndrome bradykinétique avec salivation, somnolence diurne, facies figé, attitude raide. Réflexes vifs de façon morbide, l'hypothèse étiologique de l'encéphalite épidémique ne peut être affirmée. Possibilité d'une encéphalopathie à évolution lente ou d'un syndrome séreux de parasitose. Le rapatriement s'impose ».

A ce moment sur le liquide céphalo-rachidien *on n'avait pas fait la cytologie*, mais on avait noté :

Dosage du sucre : 0,40.

Dosage albumine :0,84.

Le malade passe dans un autre service de Ste-Anne. On fait une nouvelle ponction lombaire, et on note :

500 cellules.

0,68 albumine.

Pas de trypanosomes.

Evacué sur Fréjus ; là, on trouve du trypanosome dans le sang.

Dirigé sur « Michel Lévy » pour traitement complet, on note à l'entrée :

Bradykinésie. Hypertonie généralisée. Myoclonies. Bradypsychie. Bouffissure généralisée. Facies inexpressif. Somnolence diurne. Hyperesthésie profonde, osseuse très marquée. Tachycardie manifeste.

On ne retrouve plus le trypanosome dans le sang.

Liquide céphalo-rachidien très amélioré :

12 cellules.

0,35 d'albumine.

22° Dionisso, 8e R. T. S. (Sénégal). En France depuis 1 an. Entré pour : « céphalées. Somnolence ». On note des ganglions cervicaux, sus-claviculaires, inguinaux, épitrochléens, axillaires.

Le sujet rit à tout propos.

Examen négatif par ailleurs, sauf : tachycardie.

Ganglions : trypanosomes +.

Ponction lombaire :

214 cellules.

0,40 albumine.

23° Boganimba Hagambego, 14e R. T. S. (Côte d'Ivoire). 1 an de France. Arrêté à Marseille alors qu'il était dirigé sur Fréjus pour : « petite albuminurie persistante probablement d'origine syphilitique ».

On note quelques ganglions cervicaux.

L'examen somatique est négatif par ailleurs.

Ganglions : présence de trypanosomes.

Ponction lombaire :

10 cellules.

0,10 albumine.

24° Mabourou Taraoré, 10e R. T. S. en Tunisie. Originaire de Haute-Volta. Depuis *3 ans* en Tunisie. Evacué sur Michel Lévy pour « méningite chronique et syndrome cérébelleux d'origine mixte : tuberculose et syphilis ».

A l'entrée : somnolence diurne et agitation nocturne. Rit à tout propos. Air béat. Température irrégulière. Prurit. Au point de vue neurologique : démarche ébrieuse, le sujet déviant toujours vers la droite.

Ponction lombaire :

290 lymphos.

1 g. d'albumine.

Benjoin colloïdal positif dans la zone syphilitique, BORDET-WASSERMANN négatif.

Un trypanosome à la cellule de NAGEOTTE après deux heures de recherche.

En conclusion, nous noterons que les diagnostics le plus souvent portés sont :

suspicion de tuberculose ou de syphilis ;

troubles psychiques.

En dehors de la somnolence surtout diurne qui, pour tout médecin colonial, constitue un symptôme bien important mais tardif, nous conviendrons que chaque symptôme pris à part n'est pas pathognomonique — tel le prurit, l'hyperesthésie osseuse, la tachycardie — l'adénopathie elle-même demande à être recherchée (car elle peut être discrète) et analysée : ganglion élastique indolore, sans péri-adénite.

Comme pour toute autre maladie, un seul symptôme ne suffit pas à faire porter un diagnostic.

D'autre part, dans la trypanosomiase, et surtout chez nos noirs rudes et frustes, il faut rechercher le symptôme et même le provoquer.

Aussi la nécessité d'un examen somatique complet s'impose-t-elle absolument.

Un prurit isolé ne signifie pas grand'chose, il prend une toute autre signification si nous le trouvons associé à une température irrégulière, un petit ganglion cervical élastique, une hyperesthésie osseuse.

Si les symptômes sont d'ordre nerveux, étant donné le manque absolu de systématisation dans les atteintes dues à la trypanosomiase, la ponction lombaire s'impose d'emblée.

Et, chez l'européen qui présente de la température en Afrique Noire, il ne convient pas de s'accrocher désespérément à un paludisme qui ne fait pas sa preuve hématologique à plusieurs examens.

Dans la Métropole, l'erreur la plus habituelle est celle qui consiste à porter le diagnostic de maladie de HODGKIN.

On note en effet une adénopathie cervicale, de l'éosinophilie, un prurit souvent intense et généralisé, très souvent de la température irrégulière ; que faut-il de plus pour penser à l'adénopathie éosinophilique prurigène ?

Par conséquent, s'enquérir des anamnestiques, rechercher le symptôme (l'impuissance génitale chez le sujet jeune, noir ou blanc, est un excellent signe).

C'est par un examen complet qu'il sera possible de recueillir le faisceau de symptômes susceptibles d'évoquer la possibilité d'une trypanosomiase.

Somme toute, pour faire le diagnostic de trypanosomiase, il faut d'abord y penser, et y penser toujours ; car même chez l'européen ce diagnostic ne doit plus être un diagnostic d'exception.

Voilà donc un premier temps : 1° penser à la trypanosomiase, rechercher cliniquement la somme de petits signes de probabilité :

2° Si la présomption est née, il faut alors « traquer » le trypanosome par tous les moyens de laboratoire. Sa découverte transformera la probabilité en certitude : goutte épaisse, triple centrifugation du sang, ponction ganglionnaire, ponction lombaire. La ponction sternale enfin peut être positive alors que tous les autres examens sont muets.

Même en cas d'échec ne pas hésiter à recommencer quelques jours plus tard. Tel examen qui est négatif aujourd'hui sera peut-être positif dans huit jours.

Enfin, ne tenir aucun compte de la provenance géographique du malade, quant aux régions africaines traversées.

Trop longtemps on a pensé que, seules, quelques régions de l'Afrique Noire étaient infestées de trypanosomiase. On en est revenu. Tout sujet ayant séjourné en Afrique tropicale et Equatoriale peut être trypanosomé quelle que soit la durée de son séjour en ces régions. D'autre part le trypanosome brûle parfois les étapes. Tel sujet ayant 4 mois de séjour est dépisté au stade encéphalo-méningé alors que, jusque-là, il n'avait présenté aucune manifestation morbide appréciable par lui-même ou son médecin.

Nous voici loin de la succession des étapes : primaire, secondaire et tertiaire de la trypanosomiase. Son tertiarisme se révèle souvent sans que nous puissions retrouver son « chancre d'inoculation » (furoncle sans tête) ou sa période secondaire (stade lymphatico-sanguin).

La trypanosomiase, si l'on veut bien nous permettre cette expression, fait souvent passer « la charrue avant les bœufs ».

Son domaine s'est étendu de façon extravagante. Raison de plus de la dépister, avec ténacité.

Le trypanosome est malin, mais pris sur le fait au bon moment nous avons la facilité, avec la thérapeutique actuelle, de le garotter solidement et de le mettre hors d'état de nuire.

Le diagnostic de la trypanosomiase, dans certaines de ses formes, est peut-être bien une question de flair, parfois. C'est possible, mais aussi question de méthode.

Ecole d'Application du Service de Santé des Troupes Coloniales.

Liste des échanges

Acta Leidensia.
American Journal of Tropical Medicine.
Anales de la Facultad de Medicina (Lima).
Animal Health Research State, Townsville (Australie).
Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology.
Annali d'Igiene.
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie.
Archives de l'Institut Pasteur de Tunis.
Archives de Médecine et de Pharmacie navales.
Archiv für Schiffs und Tropenhygiene.
Archivio Italiano di Scienze Mediche coloniali.
Archivos de Hygiene e Pathologia exoticas (Lisbonne).
Arquivos do Instituto Bacteriologico Camera Pestana.
Bibliotheek Dienst. der Volksgezondheid (Java).
Bulletins de l'Académie de Médecine.
Bulletin Agricole du Congo Belge.
Bulletin de la Société de médecine turque.
Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine.
The Calcutta Medical Journal.
Chief Quarantine Officer General, Brisbane (Australie).
Concilium Bibliographicum (Zurich).
Geneeskundig Laboratorium.
Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indie.
Indian Journal of Medical Research.
Indice bibliografico della Malaria.
Inspection Générale de l'Agriculture, des Forêts et de l'Elevage (Hanoï).
Institut Français Ernest Denis (Prague).
Journal of Helminthology.
Journal of the Royal Army Medical Corps.
Journal of Tropical Medicine and Hygiene.
Magasin de Parasitologie de l'Institut Zoologique de l'Académie des Sciences (Russie).
Malariologia.

Medical Journal of the Siamese red cross.
Medicina de Los Paises Calidos.
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.
Pediatria.
The Philippine Journal of Science.
Publications du Gouvernement de la Nouvelle-Galles du Sud.
Revista del Instituto Bacteriologico (Buenos-Aires.)
Revista de Parasitologia, Clinica y Laboratorio (La Havane).
Revista de Veterinaria e Zootechnia (Rio de Janeiro).
Revista Zootecnica (Buenos-Aires).
Review of Applied Entomology.
Rivista di Malariologia.
Sociedad Rural Argentina (Buenos-Aires).
Société Internationale de Microbiologie (Milan).
Studies of the Rockefeller Foundation.
Transactions of the Society of Tropical Medicine and Hygiene.
Tropical Diseases Bulletin.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 9 NOVEMBRE 1938

PRÉSIDENCE DE M. E. ROUBAUD, PRÉSIDENT.

NÉCROLOGIE

ÉMILE CATHOIRE
(1871-1938)

Le médecin-commandant EMILE CATHOIRE a trouvé une mort tragique avec sa femme, le 9 septembre dernier, dans un accident d'automobile, à Issoudun.

Il était né le 15 avril 1871, à Saint-Omer. On lui doit, avec de nombreux travaux sur la pathologie de l'Afrique mineure, la fièvre de Malte (il en fit connaître les premiers cas tunisiens dans la population arabe et les soldats français de la garnison de La Goulette), les leishmanioses, les infections à bacilles dysentériques et paratyphiques en particulier, d'avoir dépisté *le premier cas tunisien du kala-azar* infantile, inaugurant ainsi la première des 131 observations de cette infection, jusqu'à présent recueillies dans la « Chronique du Kala-Azar » des *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis.*

Dès février 1904, sur des frottis de rate d'un enfant français, mort avec le diagnostic de leucémie splénique, il vit des corps ovoïdes ou arrondis, libres ou inclus dans des mononucléaires, analogues à ceux qui venaient d'être décrits par LEISHMAN, le 30 mai 1903, et par DONOVAN, le 11 juillet, comme les parasites du kala-

azar. Sa constatation fut confirmée sur ses frottis par Laveran.

Il participa également aux premières études orientées par Ch. Nicolle sur le bouton d'Orient en Tunisie. Après avoir quitté l'armée, E. Cathoire se spécialisa dans la vaccinothérapie.

Il dirigeait avec une incontestable compétence un important laboratoire industriel.

Il était membre de la Société de Pathologie exotique depuis 1909.

COMMISSION DE LA MALADIE DU SOMMEIL

Sur la demande de M. le Ministre des Colonies, il a été procédé par les soins de notre Société à la nomination d'une Commission de la Maladie du Sommeil.

Cette Commission est composée de : MM. G. Bouet, M. Blanchard, G. Bouffard, J. Ceccaldi, E. Fourneau, G. Lavier, A. Lecomte, E. Marchoux, P. Mollaret, M. Muraz, E. Roubaud et J. Trefouël.

CORRESPONDANCE

M. Marchoux. — Notre savant collègue le Professeur Mazza qu'une longue maladie a écarté pendant six mois du laboratoire et qui est aujourd'hui heureusement guéri, a au cours des années dernières fait ressortir l'importance très grande de la maladie de Chagas dans la pathologie de l'Argentine. Il a pu en réunir 380 cas aigus et il reste convaincu que la maladie doit s'étendre en Bolivie, au Paraguay et au Chili. Déjà 28 cas ont été déterminés en Uruguay.

Il a imaginé un procédé de xénodiagnostic qui permet aux médecins de campagne de découvrir de nouveaux cas. Il adresse à ces praticiens, avec des instructions précises, des larves de *Triatoma infestans* élevées depuis l'œuf au laboratoire et par conséquent sûrement exemptes d'infection. Ces larves sont enfermées dans un ingénieux petit appareil qui se fixe sur le bras et permet aux insectes de se gorger au travers d'une gaze et d'être ensuite expédiées au laboratoire.

M. Mazza possède aussi un remède qui guérit pour le moins de l'infection sanguine.

A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL

DIAGNOSTIC PAR LA PONCTION STERNALE D'UNE FORME MENTALE PURE DE TRYPANOSOMIASE HUMAINE

A propos de la communication de MM. Jospin et Gallais

Par A. THIROUX

Au cours de la séance du 12 octobre 1938, Jospin et Gallais ont rapporté une très intéressante observation de trypanosomiase dont le diagnostic a été fait, chez un tirailleur Sénégalais, par ponction sternale. La moelle osseuse renfermait des trypanosomes, qui n'ont été retrouvés ni dans le sang, ni dans le liquide céphalo-rachidien.

Je tiens à rappeler que le sang de malades, qui ne permet pas de déceler des trypanosomes après triple centifugation, peut encore infecter *Cercopithecus patas*, lorsqu'on l'injecte, après défibrination, à haute dose dans le péritoine de ce singe, ainsi que je l'ai démontré (*Soc. path. exot.*, 10 mars 1909). Ce procédé, plus sensible que celui des trois centrifugations, devrait être plus employé dans les régions où on peut se procurer des singes *patas*. J'ai, en effet, été, je crois, le seul à l'employer. Je pense que, dans des cas, comme celui rapporté par Jospin et Gallais, où le malade était très somnolent, il permettrait de dépister le parasite dans le sang et aussi dans le liquide céphalo-rachidien, alors que les procédés ordinaires n'ont pas donné de résultats.

Cela n'enlève rien à la valeur de l'observation de Jospin et Gallais dont le procédé est certainement plus simple qu'une injection au singe qu'on n'a pas toujours sous la main. Mais cependant il serait intéressant de savoir si, dans ces cas, l'absence du parasite du sang et du liquide céphalo-rachidien n'est qu'apparente. Et surtout l'injection au singe a une grande valeur dans la vérification de l'action thérapeutique des médications employées. Avec la triple centrifugation on se trompe au moins une fois sur deux quand on croit le sang déparasité parce qu'on n'y retrouve pas de trypanosomes. L'inoculation au *patas* m'a rendu les plus grands services en m'évitant de croire guéris des malades, qui étaient à peine blanchis.

COMMUNICATIONS

EXISTENCE EN FRANCE DE *RICKETTSIA CONJUNCTIVÆ* DU BŒUF

Par P. ROSSI et C. DETROYAT

La nature de certaines affections contagieuses de l'appareil oculaire du bétail a été précisée par COLES. Cet auteur décrivit tout d'abord, en 1931, chez le mouton, *Rickettsia conjunctivæ ovis* (1). Par la suite, il rencontra chez la chèvre (2), puis chez le bœuf (3) un organisme identique ; celui découvert sur cette dernière espèce animale fut baptisé *Rickettsia conjunctivæ bovis*.

La conjonctivite rickettsienne du mouton a été successivement dépistée : en Algérie par DONATIEN et LESTOQUARD (4) qui, récemment, firent connaître le cycle évolutif de l'agent causal (5) ; en Tunisie par Mlle CORDIER et MÉNAGER (6) ; dans l'Hérault par LAFENÊTRE (7). Enfin, elle aurait été vue au Laboratoire des Recherches d'Alfort.

La conjonctivite rickettsienne du bœuf existe, aussi, en France. Nous avons eu l'occasion de l'identifier, d'une part, dans la région montagneuse de Givors, où elle a sévi avec intensité, cet été et cet automne, dans les communes d'Echalas, Longes, Saint-Maurice-sur-Dargoire (Rhône), de Chuyer, Saint-Joseph, Saint-Martin-la-

(1) J. D. A. W. COLES. A *Rickettsia* like organism in the conjonctiva of sheep. *17° Report of Dir. Vet. Serv. and ani. Ind. Union of South Africa*, août 1931, p. 175.

(2) J. D. A. W. COLES. A *Rickettsia* like organism and on unknown intra cellular organism of the conjonctival epithélium of goats. *Ondestepoort Journal*, n° 4, 1935, p. 389.

(3) J. D. A. W. COLES. A *Rickettsia* like organism of the conjonctival épithelium of the cattle. *Jl. of the South Afr. Vet. Med. Ass.*, décembre 1936.

(4) DONATIEN et LESTOQUARD. Existence de *Rickettsia conjunctivæ* du mouton Coles 1931 en Algérie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXX, n° 1, 30 janvier 1937, p. 18.

(5) DONATIEN et LESTOQUARD. Du cycle évolutif de quelques *Rickettsia*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXXI, n° 7, 6 juillet 1938, p. 593.

(6) G. CORDIER et MENAGER. Existence de *Rickettsia conjunctivæ* du mouton Coles 1931 en Tunisie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXX, n° 3, 1937, p. 224.

(7) LAFENÊTRE. Existence de *Rickettsia conjunctivæ* du mouton dans le Midi de la France. *Revue de Méd. Vétér.*, t. XC, juin 1938, p. 323.

Plaine (Loire) et, d'autre part, dans les Monts du Mâconnais à Solutré.

Nos amis Donatien et Lestoquard, à qui nous adressons l'expression de notre vive gratitude, ont bien voulu examiner nos prélèvements et confirmer nos constatations.

Sans insister sur la symptomatologie, signalons que les lésions, fréquemment unilatérales, vont de la simple conjonctivite aiguë à la kératite, souvent compliquée d'ulcération de la cornée. La guérison clinique de cette affection, ordinairement bénigne, survient spontanément en quelques jours ou en 4 à 5 semaines. Sauf exception, où la perforation de la cornée est suivie de la perte de l'œil, la *restitutio ad integrum* est de règle. A cette guérison clinique ne correspond pas, immédiatement, la disparition définitive du parasite infectant. C'est ainsi qu'en octobre, nous avons pu le déceler dans les granules du corps clignotant de deux vaches, dont les yeux avaient repris leur aspect normal depuis la fin de juillet.

La mise en évidence de la rickettsie nécessite le raclage de la muqueuse oculaire, au moyen d'une lancette ou d'un vaccinostyle, l'étalement sur lame du produit de ce raclage et sa coloration par des méthodes appropriées. Nous avons utilisé celle de Giemsa.

Les *Rickettsia*, de préférence intracellulaires, bien que pouvant être libres, parasitent presqu'uniquement les cellules épithéliales. Dans celles-ci, les diverses formes évolutives, décrites par Donatien et Lestoquard, ont été aisément retrouvées. « Corps initiaux », homogènes ou granuleux, colorés en rouge, voisinaient sur le même étalement avec des « corps élémentaires », cocciformes, coccobacillaires ou annulaires, colorés en bleu lilas.

Rares dans certaines cellules, où l'on n'en compte que quelques-uns, les grains rickettsiens pullulent dans d'autres jusqu'à rendre à peu près invisible le cytoplasma.

Aux divers stades de l'évolution clinique, correspond une cytologie différente. Au début, à côté de cellules épithéliales parasitées en grand nombre, prépondérance des polynucléaires. Quand l'inflammation commence à régresser, augmentation des lymphocytes ; les cellules parasitées diminuent alors ; elles disparaissent peu à peu.

Le collyre au bleu de méthylène, la pommade à l'oxyde jaune de mercure, tout en atténuant l'intensité des symptômes, n'ont aucune action spécifique.

En conclusion, il existe en France, chez le bœuf, une conjonctivite contagieuse, causée comme en Afrique du Sud par *Rickettsia conjunctivæ* et rappelant celle observée chez le mouton par Lafenêtre.

Les formes des parasites sont identiques à celles étudiées par DONATIEN et LESTOQUARD.

Les topiques habituels n'ont montré aucune action spécifique vis-à-vis de cette maladie, relativement bénigne.

Services vétérinaires de Saône-et-Loire.

COLORATION RAPIDE DES RICKETTSIAS PAR LA THIONINE

Par J. LAIGRET et Mme P. AUBURTIN

Cette note a simplement pour but de signaler qu'on peut colorer rapidement et sûrement les rickettsias avec un colorant d'usage courant dans les laboratoires : la thionine phéniquée.

A notre connaissance, cette colorabilité des rickettsias par la thionine n'a jamais été indiquée ; elle est susceptible pourtant de rendre de grands services à ceux qui étudient les virus des fièvres exanthématiques.

Depuis plusieurs années déjà, avec R. DURAND et J. JADIN, nous avions réussi quelquefois, par la coloration à la thionine, à mettre en évidence des rickettsias sur des frottis de vaginales d'animaux typhiques ; mais les résultats s'étaient montrés tellement irréguliers que le procédé ne nous avait pas semblé digne d'être retenu. La cause des insuccès nous est connue aujourd'hui : elle était due à la tendance que nous avions à surcolorer. Il faut au contraire colorer très vite, en moins d'une minute. Depuis que cette mise au point a été faite, nous obtenons des colorations très sûres et très régulières, plus sûres qu'avec les autres procédés : Giemsa, Castaneda, etc.

Nous utilisons la thionine préparée à la soude telle qu'on l'emploie depuis longtemps à l'Institut Pasteur pour les bactéries :

Dissoudre la thionine à saturation dans l'eau distillée. Précipiter par une solution de soude caustique à 10 o/o. Recueillir le précipité sur un filtre et le laver jusqu'à ce que l'eau de lavage soit neutre. Reprendre le précipité dans l'eau phéniquée à 2 o/o.

On peut se servir tout de suite du colorant ainsi préparé. Il est préférable de le laisser vieillir : les solutions les plus anciennes donnent les meilleurs résultats. Filtrer avant l'emploi.

Les frottis sont fixés à l'alcool absolu. On fait agir ensuite la thionine pendant *30 à 50 secondes*. On égoutte la lame, on la lave

rapidement (2 à 3 secondes) à l'alcool absolu, puis au xylol. On monte dans une goutte d'huile de cèdre.

Les hématies doivent être colorées en bleu-vert. Les noyaux sont violet foncé. Sur le protoplasma d'un violet très pâle, les rickettsias se détachent, fortement teintées comme les noyaux. Leurs formes en petits bâtonnets, en diplocoques, en chaînettes, etc... se distinguent d'une manière tout à fait précise. Dans les cellules bourrées de rickettsias (cellules de Mooser), l'amas des microorganismes se colore d'un violet intense. Les rickettsias extra-cellulaires apparaissent très nettement sur le fond incolore de la préparation.

Nous avons comparé des centaines de frottis colorés à la thionine avec des frottis (provenant des mêmes animaux) colorés au Giemsa. Les résultats de la thionine ont toujours été ou aussi bons ou meilleurs. Il ne nous est jamais arrivé d'avoir un résultat positif au Giemsa quand l'examen à la thionine avait été négatif. Quelquefois le contraire s'est produit.

Etant donné la fidélité du procédé et sa rapidité, nous le considérons comme le meilleur pour la coloration courante des rickettsias et il nous a semblé utile d'en recommander l'emploi aux travailleurs des laboratoires qui étudient les typhus ou d'autres infections où la mise en évidence des rickettsias présente un certain intérêt.

Travail du laboratoire de la Mission Sanitaire de la S. D. N. en Chine.

TECHNIQUE SIMPLE ET ÉCONOMIQUE DE CONSERVATION ET D'ENTRETIEN DU VIRUS DE LA FIÈVRE BOUTONNEUSE

Par R. BOISSEAU

L'épuisement de la virulence du virus boutonneux au cours des passages en série sur cobaye rend parfois difficile l'entretien d'une souche que l'on veut étudier expérimentalement. Dans une lignée d'animaux qui s'étaient montrés régulièrement sensibles au virus, M. Noury a vu diminuer la réaction à partir du 17[e] passage. Il a dû reprendre son virus en partant du cerveau du cobaye du 7[e] passage sacrifié en pleine réaction et mis en réserve depuis 3 mois, 7 jours à la glacière à 14°.

Nous avons cherché un procédé de conservation nous dispensant

d'accumuler dans notre glacière des cadavres entiers d'animaux. L'affinité particulière du virus pour la vaginale, sur le feuillet viscéral de laquelle on décèle souvent les Rickettsia en abondance, nous a conduit à penser que, pour atteindre ce but, il nous suffirait de conserver la vaginale adhérente au testicule et de maintenir l'organe à une température basse dans un liquide approprié.

Nous avons utilisé pour cette expérience un virus boutonneux isolé 14 mois auparavant de tiques recueillies à la fourrière d'Athènes. Nous l'avions identifié par l'épreuve de l'immunité croisée avec le typhus murin d'Athènes. L'inoculation à un volontaire avait été suivie d'une fièvre boutonneuse typique.

Après divers essais, sur lesquels il serait trop long d'insister et au cours desquels nous avons tenu compte des données acquises par les expériences de J. Laigret et de R. Durand sur la conservation des virus exanthématiques, nous nous sommes arrêté à la température de — 10°, relativement facile à maintenir, et à un liquide conservateur composé de 2 parties de glycérine pour 1 partie d'eau physiologique.

Dans les expériences qui suivent nous avons opéré de manière identique. La température et la durée de conservation seules ont changé. L'animal est sacrifié en pleine réaction, au moment où la température semble atteindre son maximum et où la périorchite est très accentuée. Nous enlevons le testicule en entier en saisissant le cordon avec les pinces et en le sectionnant le plus haut possible pour éviter de léser la vaginale qui demeure adhérente à l'organe et le recouvre entièrement. Nous immergeons immédiatement le testicule dans le liquide conservateur et le portons dans une armoire obscure ou à la glacière, suivant l'expérience envisagée.

Le délai de conservation que nous nous sommes fixé étant écoulé, nous reprenons le testicule et le lavons en eau physiologique stérile pour débarrasser le feuillet pariétal de la vaginale de la glycérine. Après excision nous broyons la vaginale et inoculons l'émulsion en eau physiologique dans le péritoine d'un cobaye neuf.

1re expérience. — Température du laboratoire, 48 heures.

Cobaye A. 85 sacrifié le 8/1/38 (t. 40°5, périorchite).
Cobaye B. 77 inoculé le 10/1/38 avec la vaginale du cobaye A. 85.
le 13/1/38 (t. 40°8, périorchite).
Evolution normale ensuite.

2e expérience. — Température 0°, 10 jours.

a) *Cobaye A. 92* sacrifié le 22/1/38 (t. 40°2, périorchite).
Cobaye B. 83 inoculé le 1/2/38 avec la vaginale du cobaye A. 92.
le 4/2/38 (t. 40°2, périorchite).
Evolution normale ensuite.

b) *Cobaye A. 93* sacrifié le 22/1/38 (t. 40°4, périorchite).
Cobaye B. 86 inoculé le 1/2/38 avec la vaginale du cobaye A. 93.
le 4/2/38 (t. 40°8, périorchite).
Evolution normale ensuite.

3ᵉ EXPÉRIENCE. — Température 10°, 20 jours.

11 cobayes ont été inoculés avec succès avec les vaginales conservées 20 jours à 10°.
(T. et périorchite du 4ᵉ au 6ᵉ jour).

4ᵉ EXPÉRIENCE. — Température — 10°, 30 jours.

Nous avons profité de cette expérience pour commencer une série de passages avec les vaginales conservées 40 jours.

Cobaye B. 99 sacrifié le 5/5/38 (t. 40°5, périorchite).
Cobaye A. 17 inoculé le 16/6/38 avec la vaginale du cobaye D. 99.
(1er passage) sacrifié le 20/6/38 (t. 40°5, périorchite).
Cobaye A. 37 inoculé le 5/8/38 avec la vaginale du cobaye A. 17.
(2e passage) sacrifié le 12/8/38 (t. 40°2, périorchite).
Cobaye O. 19 inoculé le 23/9/38 avec la vaginale du cobaye A. 37.
(3e passage) sacrifié le 28/9/38 (t. 40°8, périorchite).

Dans la 1re expérience, à la température du laboratoire et à l'abri de la lumière, nous avons pu obtenir un passage positif. Le cas a été exceptionnel mais il tend à prouver que le contact avec le testicule joue un rôle dans la conservation du virus qui se perd rapidement dans la vaginale isolée.

Dans la 2e expérience, nous avons voulu nous placer dans les conditions d'un laboratoire dépourvu de glacière à basse température. Nous avons pu conserver le virus 10 jours à la température 0 bien réglée mais à une telle température la marge de sécurité est liée au strict maintien de la température qui ne sera presque jamais à 0° si la glacière est ouverte fréquemment.

Dans la 3e et la 4e expériences, la conservation est plus certaine car la température demeure toujours basse.

La virulence ne semble pas s'atténuer par les passages, et dans la 4e expérience, les animaux continuent à réagir fortement du 4e au 6e jour. La présence des Rickettsia dans la vaginale est constante.

On réalise ainsi une économie sensible d'animaux : deux cobayes suffisent pour 3 mois tandis que l'entretien normal du virus en nécessiterait 15 à 18. Il serait toutefois imprudent de se baser sur ce délai de 40 jours pour conserver une souche récemment isolée et mal adaptée au cobaye.

Nous poursuivons nos recherches en vue de déterminer à différentes températures la durée extrême de conservation du virus et les modifications qui peuvent s'ensuivre dans sa virulence.

Conclusion

Nous conservons le virus de la fièvre boutonneuse *in vitro* en prélevant chez le cobaye infecté, sacrifié en pleine réaction, le testicule entier recouvert de sa vaginale et en maintenant l'organe immergé dans un mélange de 2 parties de glycérine pour 1 partie d'eau physiologique. La durée de la conservation est proportionnelle à l'abaissement de la température. Déjà prolongée de quelques heures à la température du laboratoire elle atteint le 11e jour à 0° et s'étend au moins à 40 jours quand la température est abaissée à — 10°. L'inoculation du produit du broyage de la vaginale détermine de l'hyperthermie et une périorchite semblables à celles obtenues lors des inoculations habituelles. La virulence des vaginales ainsi conservées n'est pas modifiée au cours des passages : il en résulte une économie appréciable d'animaux dans l'entretien du virus.

Bibliographie

M. Noury. — Etude et conservation d'une souche de fièvre boutonneuse. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXV, p. 339.

J. Laigret et R. Durand. — Conservation des virus exanthématiques à température basse. *Archives Institut Pasteur Tunis*, t. XXIII, 1933, p. 499.

TRANSPORT A DISTANCE DU VIRUS DE LA FIÈVRE BOUTONNEUSE CONSERVÉ *IN VITRO*

Par R. BOISSEAU

Recherchant le moyen de conserver le plus longtemps possible *in vitro* la virulence du virus de la fièvre boutonneuse, nous avons observé qu'elle trouve des conditions particulièrement favorables au voisinage du tissu testiculaire. En effet, en utilisant comme matériel infectant des vaginales de cobaye prélevées en pleine réaction avec le testicule et immergées aussitôt en glycérine étendue d'eau physiologique, nous avions constaté que le virus reste actif au moins 40 jours à — 10°, 10 jours à 0° et même, en un cas, 48 heures à la température du laboratoire, à l'abri de la lumière.

Nous avons mis en profit le résultat de ces expériences en l'appliquant au transport à distance, qui peut se faire aisément avec plus de sécurité et plus économiquement sous la forme d'organes enfermés en bouteille réfrigérée que sous celle d'animaux vivants. On évite ainsi le risque d'expédier un animal réfractaire que la briéveté de la maladie n'a pas permis de garder jusqu'à l'apparition des signes révélateurs de l'infection. En outre l'emploi du virus peut être retardé si la réfrigération s'est maintenue suffisante pendant le voyage et peut être entretenue à l'arrivée. Enfin l'on peut envisager une application intéressante de ce mode d'expédition depuis que G. Blanc et M. Baltazard ont vacciné avec succès des cobayes contre la fièvre boutonneuse et la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses au moyen du virus boutonneux bilié. Leurs travaux ayant démontré l'identité antigénique des deux virus, dont Blanc et Caminopetros avaient affirmé l'étroite parenté dès 1931, il est permis d'espérer qu'il sera bientôt possible de réaliser la vaccination humaine de manière pratique.

Notre expérience a été conduite de la manière suivante .

3 cobayes ont été sacrifiés en pleine réaction.

Cobaye A. 30 inoculé le 26/7/38.
(55e passage) sacrifié le 31/7/38 (périorchite, t. 40°5).
Cobaye A. 31 inoculé le 27/7/38.
sacrifié le 2/8/38 (périorchite, t. 50°5).
Cobaye A. 96 inoculé le 30/7/38.
(55e passage) sacrifié le 2/7/38 (périorchite, t. 40°8).

Les testicules enlevés avec soin, la vaginale demeurant parfaitement adhérente, ont été immédiatement plongés dans un tube à essais de fort calibre contenant un mélange de 2 parties de glycérine pour 1 partie d'eau physiologique. Le tube scellé au chalumeau, toutes précautions étant prises pour que le contenu ne soit pas chauffé par la flamme, a été enfermé dans un étui métallique destiné à en empêcher le bris, puis porté immédiatement à la glacière à — 10°. Ces opérations ont été faites le plus rapidement possible. Après refroidissement à — 10° l'étui a été mis dans une bouteille thermos dont tout l'espace disponible a été ensuite comblé de petits morceaux de glace. Nous avons tenu la thermos ouverte dans la glacière à — 10° pendant 12 heures afin que la température s'équilibre et que la glace se prenne en masse.

L'expédition a été faite par avion le 3 août à 7 heures du matin. Le colis confié à un passager de bonne volonté a été remis le 4 août à notre collègue et ami le docteur P. Giroud, à Paris, qui a bien voulu se charger de contrôler la virulence du matériel à l'arrivée et que nous remercions bien vivement du soin qu'il a apporté à pra-

tiquer lui-même les inoculations. Voici les résultats qu'il nous a communiqués.

Cobaye 51 inoculé le 4 août 1938 le 5e jour (t. 40°6, périorchite).
Cobaye 52 inoculé le 4 août 1938 le 5e jour (t. 40°6, périorchite).
Cobaye 53 inoculé le 4 août 1938 le 5e jour (périorchite, t. 40°2).

Les passages sont poursuivis à l'Institut Pasteur de Paris. Il n'est pas douteux qu'en remplaçant la glace par de la neige carbonique on arriverait à prolonger la durée de la conservation et à augmenter les possibilités d'envoi à distance.

Conclusions

La propriété qu'a le virus de la fièvre boutonneuse de conserver sa virulence plusieurs jours *in vitro* dans la vaginale du cobaye infecté sacrifié en pleine réaction, quand le testicule enlevé en entier est maintenu immergé dans un mélange de 2 parties de glycérine pour 1 partie d'eau physiologique à une température ne s'élevant pas au-dessus de 0°, permet l'envoi à distance d'un virus d'activité connue. Le cas échéant le virus peut ainsi être expédié en grande quantité sous un faible volume en bouteilles réfrigérées.

Bibliographie

G. Blanc et J. Caminopetros. — Etudes épidémiologiques et expérimentales sur la fièvre boutonneuse faites à l'Institut Pasteur d'Athènes. *Archives Institut Pasteur Tunis*, 1932, p. 343.
G. Blanc et M. Baltazard. — Immunité croisée entre la fièvre boutonneuse et la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. Vaccination du cobaye contre ces deux maladies par un virus bilié de boutonneuse. *C. R. Acad. Sc.*, octobre 1937, p. 578.

VOIES DE PÉNÉTRATION DES GERMES DE LA LÈPRE DANS L'ORGANISME

Par E. MARCHOUX et V. CHORINE

On sait peu de chose du mode de pénétration chez l'homme du bacille de Hansen et des voies qu'il emprunte. Il en résulte un manque de précision dans les règles d'une prophylaxie efficace. Nous savons par une lamentable observation de l'un de nous, que quelques bacilles de Hansen introduits par une aiguille dans le derme suffit à produire l'infection (7). Mais, en raison de la longue

incubation de la maladie, nous ne trouvons dans la pathologie humaine que des sujets d'observation rares, fragmentaires et presque toujours entachés d'une part plus ou moins importante d'hypothèse. L'absence de culture et, plus encore, l'immunité des animaux vis-à-vis du bacille de Hansen nous ont conduits à une étude, qui porte aujourd'hui sur 25 ans, d'une maladie du rat qui, trait pour trait, ressemble à celle de l'homme. Nous nous bornerons dans ce travail à résumer ce que quelques-unes de nos expériences nous ont appris sur la perméabilité des muqueuses saines à l'infection par le bacille de Stéfansky.

1° Infection à travers la peau.

L'un de nous, en collaboration avec Sorel, guidé par la localisation de la lèpre dans le derme, et recherchant la voie d'introduction du virus dans une lésion de la peau, observa que des scarifications légères lui ouvraient une porte suffisante. Il suffit même d'arracher quelques poils avant de badigeonner la peau avec la pulpe septique pour obtenir une infection dans 100 o/o des cas, mais la peau saine, même celle fine et rosée des jeunes rats venant de naître reste impénétrable aux germes (11).

Dernièrement nous avons cherché à surprendre le cheminement de ces bacilles immobiles dans le trajet que leur offre l'arrachement d'un poil. Des coupes de la peau épilée et souillée de bacilles lépreux, pratiquées à des temps différents après l'infection, nous ont permis tout d'abord une première observation : la plupart des poils ne sont pas arrachés, mais cassés et le bulbe pileux reste intact. Quelques-uns seulement sont enlevés avec une partie ou même avec le bulbe entier, créant ainsi de véritables plaies microscopiques par où les bacilles arrivent au contact des leucocytes. Les phagocytes chargés de germes se fixent dans le tissu conjonctif ou se rendent aux ganglions lymphatiques environnants. Pas plus ici que dans aucun autre cas il n'est pas permis de songer à un chancre d'inoculation.

On ne peut guère parler de virulence quand il s'agit du bacille de la lèpre, c'est plutôt de la faculté d'implantation dont ce germe fait preuve qu'il peut être question. Celle-ci paraît prodigieuse et on peut admettre sans crainte d'erreur grossière qu'un seul germe bien placé suffit à donner la lèpre à condition bien entendu que l'organisme qui le reçoit présente une grande sensibilité.

Si, chez l'homme, les premiers signes de la lèpre se montrent sur les parties découvertes : bras, mains, pieds chez les sujets qui marchent sans chaussures, c'est évidemment parce que la moindre

érosion ouvre une porte d'entrée aux germes et qu'aux parties découvertes les érosions se produisent communément.

Mais ce mode de contamination n'est pas le seul.

2° Les muqueuses saines de l'organisme sont perméables aux bacilles de la lèpre.

1° *Muqueuses palpébrale et conjonctivale.* — Nous avons vu que l'instillation de matériel, souillé de bacilles de Stéfansky, sur la conjonctive de l'œil du rat amène constamment l'infection de l'animal (8). Sur les coupes de l'œil on se rend bien compte que les bacilles sont phagocytés par des leucocytes, principalement par des polynucléaires en diapédèse, dont le nombre augmente à la moindre irritation. Si la plupart de ces leucocytes suivent avec la sécrétion glandulaire le canal lacrymal, il en est quelques-uns qui, chargés de germes, rentrent dans la muqueuse ou, étant venus jusqu'à la surface, se retirent en entraînant les bacilles qu'ils ont captés au passage. Toujours est-il qu'on les trouve en dessous et au voisinage de l'épithélium. De là ils gagnent le follicule orbitaire interne qui, dans toute infection oculaire, se montre toujours atteint le premier. Les ganglions sous-maxillaires et cervicaux ne tardent pas à se prendre à leur tour. Mais l'infection s'étend aussi au derme périorbitaire et gagne peu à peu toute la tête.

L'observation, malheureusement trop souvent faite, de la contamination des institutrices, nous a conduits à supposer que les mouches servent d'agents de transport des germes qu'elles prennent sur les pattes et la trompe dans le jetage infantile et qu'elles déposent à l'angle de l'œil. Ces insectes recherchent tout particulièrement cette région où ils viennent pomper le liquide lacrymal. Dans les colonies, on voit souvent des enfants littéralement couverts de mouches. L'infection oculaire produite par cet intermédiaire ou par tout autre moyen préside sans doute au développement de la lèpre du sourcil et de la pituitaire.

Cette aptitude de la conjonctive à permettre l'introduction des bacilles de la lèpre, nous a conduits à renouveler une expérience antérieure.

Muqueuse génitale. — Dans les tentatives de contamination poursuivies par l'un de nous avec Sorel, il avait été constaté que la muqueuse préputiale du mâle ne s'oppose pas à la pénétration du bacille lépreux (11). Renouvelées avec Berny, elles ont permis de constater que par la muqueuse vaginale aussi bien que par celle du fourreau du mâle, l'infection peut se réaliser avec envahissement rapide des ganglions inguinaux (1).

Cependant la lèpre conjugale n'est pas la règle. C'est que, malgré la perméabilité de la muqueuse, il faut, pour permettre la contamination, une ulcération bacillifère de la muqueuse vaginale et, pour l'homme, une uréthrite lépreuse ou la présence de bacilles dans la liqueur séminale, fait assez rare parce que l'orchite lépreuse provoque généralement l'obturation des canaux spermatiques.

Muqueuse des voies digestives. — La muqueuse des voies digestives offre encore une voie au *M. lepræ murium.* Ce mode de contamination, pour l'homme, a été soupçonné par un grand nombre de léprologues.

Si on dépose des bacilles dans la gueule des rats, l'un de nous a constaté avec Sorel que la lèpre s'installe chez ces animaux (11). Lépine et Markianos, en mélangeant des bacilles de Hansen avec du verre pilé, ont constaté à l'autopsie la présence de ces bacilles dans les ganglions mésentériques (6).

En reprenant ces expériences nous avons recherché la sensibilité de la muqueuse aux divers étages du tube digestif.

Le badigeonnage du pharynx avec un tampon d'ouate imbibé de matériel septique provoque à tout coup l'infection. L'introduction des germes dans l'estomac au moyen d'une sonde est presque impossible sans souiller le pharynx. Mais nous avons observé dans l'un et l'autre cas, des différences de localisation de l'infection. L'examen des ganglions dont les diverses régions sont tributaires, par la présence précoce de bacilles dans les uns ou les autres, nous dénonce la porte d'entrée. L'infection pharyngienne se manifeste par une infection massive des ganglions sous-maxillaires, celle de l'estomac retentit sur les ganglions mésentériques (9).

L'expérience nous a montré, par l'infection des ganglions sous-maxillaires et aussi de quelques ganglions mésentériques, que le pharynx et l'estomac laissent passer les germes, mais celui-ci à un moindre degré.

La muqueuse rectale et celle du gros intestin ne présentent pas non plus un obstacle infranchissable aux bacilles de Stéfansky. Par introduction de matériel souillé dans le rectum ce ne sont pas les ganglions mésentériques qui sont premièrement atteints, mais ceux du petit bassin et en particulier celui qui se trouve à la fourche de division des artères iliaques. En résumé, la muqueuse des voies digestives tâtée à trois étages se montre perméable ; il paraît vraisemblable qu'elle le soit dans toute son étendue.

Le passage des germes à travers la muqueuse n'altère en rien l'intégrité du revêtement épithélial. Pas plus que sur la peau on n'y observe trace de chancre d'inoculation. Cependant nos recherches indiquent qu'on peut toujours retrouver la porte d'entrée par exa-

men du système ganglionnaire quand la maladie n'est pas trop avancée.

En résumé, deux modes d'infection peuvent être invoqués avec certitude : la peau lésée et toutes les muqueuses saines.

C'est probablement pour cela que chez l'homme l'infection débute soit au niveau des parties découvertes du corps où les traumatismes sont fréquents, soit par le visage, la muqueuse oculaire et celle des voies digestives supérieures, plus rarement par les voies génitales.

La transmission héréditaire n'a pas été constatée chez le rat. — Si les muqueuses offrent une voie d'introduction facile au bacille de la lèpre, il n'en est pas de même du placenta car, depuis que nous travaillons sur la lèpre du rat, nous n'avons jamais constaté un seul cas de transmission héréditaire. La lèpre, chez cet animal, évolue plus vite que chez l'homme. L'envahissement massif des organes génitaux provoqué par l'inoculation intracœlomique entraîne la stérilité, mais si le bacille est entré par les régions superficielles l'infection des organes génitaux reste longtemps discrète et dans ce cas, sur des centaines d'exemples où le virus s'était répandu dans tous les organes de la mère, celle-ci donna toujours naissance à une progéniture saine.

L'existence d'un ultra-virus de la lèpre ne doit plus être admise après les expériences de CHOUCROUN et PELTIER qui se sont inspirés d'expériences analogues faites sur le bacille tuberculeux. Dans notre laboratoire ces auteurs ont vu que le filtrat infectant d'un broyage de léprome à travers une bougie Chamberland L2 contient toujours quelques rares bacilles faciles à mettre en évidence par électrophorèse du filtrat (2). Dans une expérience inédite, PELTIER a vérifié que le bacille de HANSEN, comme celui de STÉFANSKY, passe au travers des bougies de porcelaine. N'ayant plus à compter avec un ultra-virus, nous pouvons nous tranquilliser au sujet d'un des modes invoqués de transmission héréditaire de la lèpre.

Contamination des jeunes. — Les jeunes se contaminent au contact d'un ulcère bacillifère, mais pas plus facilement que l'adulte. Pour les uns comme pour les autres la porte d'entrée la plus commune est la muqueuse conjonctivale, comme permet de le vérifier l'examen des coupes faites sur l'œil des animaux sacrifiés (10).

Rapportant à l'homme les connaissances que nous devons aux expériences sur le rat, il nous faut admettre par analogie, contrairement à une opinion couramment émise, que les enfants ne manifestent pas une plus grande sensibilité que les adultes à l'infection lépreuse. C'est également ce qui résulte des observations de LAMPE rapportées au Congrès de Bandoeng (4).

Le mal frappe plus facilement les enfants en raison de l'inexpérience du jeune âge. L'enfant laissé sans surveillance touche à tout, porte tout à la bouche sans retenue, ni répugnance et s'approche aussi inconsidérément d'un malade que d'une personne en bonne santé.

Bien que les chances de contamination se multiplient du fait des parents lépreux, bien que trop souvent le père — et surtout la mère — ignorent que leur infection se transmet et que seules des précautions simples mais constantes évitent le passage de l'un à l'autre, il ne semble pas, en dehors des familles exceptionnellement sensibles, que le virus se colporte aussi fréquemment qu'on serait porté à le croire. LAMPE nous dit que souvent, dans une famille, un seul enfant prend la lèpre, les autres restant indemnes (4).

Susceptibilité individuelle. — Malgré le peu de diffusion du virus lépreux, il y a cependant des individus particulièrement sensibles, comme nous le prouvent tant d'Européens qui reviennent des colonies avec la lèpre sans avoir eu conscience de s'être exposés à la contagion. Cette variabilité dans la sensibilité au virus de la lèpre, nous la connaissons depuis longtemps chez le rat puisque dans l'infection naturelle nous trouvons pour 5 o/o de lèpre ganglionnaire dans la population murine, seulement 0,6 o/o de lèpre généralisée. Même avec le virus renforcé qui nous sert, il arrive que parmi 20 ou 30 rats inoculés un ou deux résistent à l'infection pendant un temps beaucoup plus long que les autres et présentent des retards portant sur plusieurs mois ou même sur plus d'une année. C'est-à-dire que chez eux le bacille rencontre une certaine résistance qui s'oppose à la multiplication, tout comme chez l'homme où il existe dans l'entourage des lépreux des porteurs sains de bacilles de HANSEN dans les ganglions lymphatiques. Sur nos indications, SOREL (12), LEBŒUF (5) et COUVY (3) ont les premiers établi que, chez l'homme comme chez le rat, il existe une lèpre ganglionnaire et une lèpre généralisée. Sans doute parmi ceux-là il en est, chez l'homme comme chez le rat, qui guérissent spontanément ou chez lesquels les germes pathogènes restent contenus jusqu'à la mort.

CONCLUSIONS

1° La peau saine présente une barrière infranchissable au bacille lépreux.

2° La moindre lésion superficielle, une petite érosion, quelques poils, arrachés avec le bulbe, ouvrent des portes d'entrée qu'empruntent les bacilles de STÉFANSKY comme ceux de HANSEN.

3° Les muqueuses saines se montrent perméables pour la lèpre. Les muqueuses palpébrale et conjonctivale, point de départ de l'infection pituitaire ou sourcilière, la muqueuse génitale dans les deux sexes et les muqueuses du tractus digestif sur toute sa longueur laissent passer le virus lépreux.

4° L'infection débute au point où le bacille est entré et les ganglions de la région sont les premiers atteints. Pour l'œil, c'est le follicule de l'angle orbitaire interne, pour la bouche et le pharynx, les ganglions sous-maxillaires, pour l'intestin grêle ou l'estomac, les ganglions mésentériques et enfin pour le rectum ou le gros intestin, les ganglions du bassin.

5° Il n'existe pas de chancre au point de pénétration des bacilles, soit sur la muqueuse, soit sur la peau lésée.

6° Le passage des germes dans l'intimité des tissus se fait par l'intermédiaire des leucocytes qui, par diapédèse, sont attirés jusqu'au bord de la muqueuse et se retirent ensuite entre les cellules avec les bacilles dont ils sont chargés.

7° Quand, au cours de la lèpre fermée, les organes génitaux sont encore aptes à la reproduction, les mères donnent naissance à une progéniture que nous avons toujours reconnue indemne. L'inexistence d'un ultra-virus diminue les chances de contamination *in utero*.

8° Le contact avec un ulcère amène la contamination des rats adultes aussi facilement que des jeunes. La recherche de la porte d'entrée indique que les germes ont pénétré par la muqueuse de l'œil.

9° Les jeunes ne sont pas plus sensibles à la lèpre que les adultes.

10° La susceptibilité individuelle joue un rôle important dans la contamination et dans l'évolution de la maladie.

Bibliographie

(1) V. Chorine et P. Berny. — *Intern. Journ. of Leprosy*, 1937, V, p. 309.

(2) N. Choucroun et M. Peltier. — *C. R. Acad. des Sc.*, CC, p. 785 ; M. Peltier. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1936, XXIX, p. 108.

(3) L. Couvy. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1914, VII, p. 365.

(4) P. H. J. Lampe. — Conférence intragouvernementale des Pays d'Orient sur l'Hygiène rurale. Bandœng, 3-13 août 1937. *S. D. N. Organisation d'hygiène*, n° officiel C. H. 1253 (D.) n° 3, Genève, mai 1937.

(5) A. Lebœuf. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1912, V, p. 569.

(6) P. Lépine et J. Markianos. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, CXII, p. 19.

(7) E. Marchoux. — *Intern. Journ. of Leprosy*, 1934, II, p. 1.

(8) E. Marchoux, V. Chorine et D. Kœchlin. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1935, LV, p. 632.

(9) E. Marchoux et V. Chorine. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1937, XXX, p. 268.
(10) E. Marchoux et V. Chorine. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1936, LVII, p. 583.
(11) E. Marchoux et F. Sorel. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1912, XXVI, p. 675.
(12) F. Sorel. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1912, V, p. 698.

DE L'ÉVOLUTION ET DE LA CLASSIFICATION DE LA LÈPRE TUBERCULOÏDE

Par J. TISSEUIL

Depuis le Congrès de Strasbourg en 1923, la solution du problème de la lèpre tuberculoïde a fait de grands progrès. Depuis 1930, l'étude en a été poursuivie dans le monde entier et nous ne pouvons manquer de citer les travaux si importants sur ce sujet du docteur Wade. Cependant, à propos des débats du Congrès du Caire sur l'évolution et la place dans la classification de cette forme de lèpre, nous estimons utile d'apporter ici une opinion qui est basée sur une longue expérience.

La lèpre tuberculoïde se manifeste chez un grand nombre de lépreux :

En Nouvelle-Calédonie, nous avions estimé, en 1930, qu'elle touchait 20 à 25 o/o des lépreux.

En Guyane, nous l'avons trouvée dans 30 o/o des cas. En Afrique, elle nous a paru plus fréquente encore. C'est ainsi qu'à Bamako, dans des groupements importants d'enfants des écoles, 42 d'entre eux présentaient des symptômes de lèpre ; parmi ceux-ci, nous en avons trouvé 30 qui étaient porteurs de taches tuberculoïdes actives, 4 autres avaient des taches inactives qui relevaient de cette même forme. Chez les 8 autres 4 avaient des taches dont nous n'avons pas précisé la nature, 2 un cubital très gros et 2 une griffe cubitale.

Voici résumées nos observations et les conclusions que nous en tirons sur l'évolution et la classification de la lèpre tuberculoïde. Il apparaît que la lèpre tuberculoïde ne se développe que chez des sujets dont le tempérament crée les conditions nécessaires à son apparition. C'est ainsi que, dans une famille dont un parent est atteint de lèpre cutanée, des enfants peuvent l'être de lèpre tuberculoïde ; par contre, nous n'avons pas fait l'observation inverse, bien que nous en recherchions la réalité depuis longtemps. En revanche, il semble que cette forme de lèpre se transmette dans la

lignée ; nous avons vu assez souvent des parents à lèpre tuberculoïde avoir un ou plusieurs enfants qui en étaient aussi atteints. Dans une même famille, nous n'avons pas vu encore d'enfants atteints les uns de lèpre cutanée et les autres de lèpre tuberculoïde. En général, les frères et les sœurs font une même forme de lèpre parfois jusque dans les moindres détails.

La lèpre tuberculoïde est le plus souvent facile à reconnaître par l'examen clinique. La description peut en être schématisée de la façon suivante :

Cet aspect clinique est celui que nous avons trouvé chez le plus grand nombre de nos malades. Chez certains porteurs de nombreuses taches peu étendues, il est bien rare que l'une d'elles ne présente pas ces caractères.

La tache de la lèpre tuberculoïde apparaît à la surface cutanée avec des caractères différents au centre et à la périphérie ; elle s'accroît par le bord tandis qu'elle régresse par le centre. Elle est ainsi formée de deux zones principales : un bord de teinte variée, le plus souvent rose jaunâtre et un centre brunâtre, terne. La bordure est saillante, infiltrée, uniforme ou plus souvent papuleuse. Le centre, sans infiltration est plan et parfois aussi au-dessous du niveau de la peau saine, il présente un caractère comme cicatriciel. Dans la bordure qu'il faut parfois rechercher avec soin, tant son relief est peu marqué, tant elle est étroite dans les plis, existe une infiltration de structure tuberculoïde plus ou moins dense que, parfois, seul un examen prolongé permet de mettre en évidence. Au centre au contraire, l'infiltration a disparu et fait place à un tissu fibreux.

Au point de vue physiologique, ce centre modifié ne produit plus de sueur ni pendant le travail, ni pendant l'exposition au soleil, tandis que les ilôts de peau saine se distinguent par la sudation perlée habituelle.

La distinction de ces zones de taches peut se faire également par des greffes dermo-épidémiques ; c'est ainsi que nous avons constaté qu'une greffe de la bordure peut créer un nouveau foyer d'invasion sur la peau saine où elle a été transportée, qu'un greffon de peau saine mis en bordure est envahi à son tour, tandis qu'un greffon de cette bordure mis au centre prend l'aspect de la peau qui l'entoure et guérit, et qu'un greffon de ce centre placé en bordure reste inchangé dès sa mise en place.

Cette forme de lèpre présente donc des symptômes cliniques, histologiques, physiologiques et biologiques qui lui sont propres.

Ces taches peuvent être plus ou moins nombreuses, plus ou moins étendues et bien souvent soit par leur coalescence soit par leur extension, elles peuvent envahir tout le revêtement cutané.

Ces taches tuberculoïdes s'accompagnent de manifestations ner-

veuses plus ou moins importantes. Et si, au début, la première lésion cutanée peut être isolée, les troubles nerveux ne tardent pas à se développer pour accompagner dans la suite toutes les modalités d'évolution de cette forme de lèpre. Pendant les périodes subaiguës, pendant les réactions tuberculoïdes, en dehors des phénomènes généraux, l'activité inflammatoire porte sur les taches et sur les nerfs.

Quel est l'avenir des lépreux tuberculoïdes ?

Nous n'avons pas suivi nos différents malades plus de deux ans, c'est sur l'observation de très nombreux cas que nous avons basé notre expérience, plus que sur l'avenir d'un petit nombre.

La lèpre tuberculoïde est une forme peu évolutive parfois même abortive ; mais très souvent progressive.

Des malades guérissent spontanément, tels les sujets chez lesquels nous avons observé des taches résiduelles, lors de nos visites de dépistage. Nous avons pû voir ainsi des taches dyschromiques ayant toute l'apparence de taches tuberculoïdes guéries et présentant les caractères de la guérison que nous avons vu survenir chez des malades que nous traitions. Ces taches résiduelles présentaient toujours les caractères suivants : recoloration partielle, zone périphérique sans infiltration, dépression portant sur la totalité avec présence de nombreuses petites cupules. Ces dyschromies peuvent, avec le temps, retrouver une pigmentation normale qui les masque complètement.

D'autre part, nous avons assez souvent suivi des malades porteurs de taches tuberculoïdes dont l'état s'améliorait par le traitement en injections intramusculaires ou intraveineuses d'éthyl éther de chaulmoogra ; chez quelques malades particulièrement bien constitués, ces taches perdent en grande partie ou en totalité la bordure active et toute marche envahissante.

Mais chez la majorité des malades, la lèpre tuberculoïde continue sa marche entrecoupée de périodes d'accalmie et de périodes subaiguës, pour aboutir à des lésions de plus en plus étendues.

Pendant que les taches s'accroissent par leur périphérie jusqu'à ne plus laisser entre elles que de toutes petites zones de peau saine qui a leur tour finirait par disparaître, toute la séquelle des troubles nerveux fait son apparition avec tous les méfaits dont ils s'accompagnent depuis la simple tuméfaction des troncs nerveux jusqu'à la mutilation à peu près complète des mains et des pieds. Cette évolution nous oblige à considérer que la lèpre tuberculoïde peut rester bénigne chez certains sujets et revêtir un caractère de sévérité variable chez la plupart des malades.

Entité clinique de la lèpre tuberculoïde.

La lésion tuberculoïde se distingue non seulement par l'aspect clinique, mais aussi par des modifications histologiques, des troubles physiologiques et des phénomènes d'ordre biologique qui constituent une entité bien définie. C'est la résistance cutanée qui imprime les caractères dominants à cette lésion, c'est pourquoi nous la retrouvons dans la tuberculose et la syphilis tertiaire.

Le lupus et surtout le lupus érythémateux a une évolution lente ; les lésions sont pauvres en bacilles; il s'accompagne rarement de tuberculose pulmonaire.

Ce sont là des caractères que nous retrouvons dans les lèpres tuberculoïdes puisque celles-ci ne se transforment pas en forme lépromateuse. Cependant, cette dernière lèpre présente sans trop de rareté des formes tuberculoïdes secondaires qui ne constituent pas un terme de passage entre ces deux formes.

L'évolution de la lèpre cutanée est bien différente de celle de la lèpre tuberculoïde. La première est aiguë, la deuxième chronique.

Conclusions

La lèpre tuberculoïde est parfois bénigne chez un certain nombre de malades. Elle est de nature chronique à évolution très longue et à marche progressive, s'accompagnant de troubles nerveux de plus en plus importants. Le tissu cutané confère à la lèpre tuberculoïde les caractères qui la différencient de la lèpre cutanée.

ÉLIMINATION DE BACILLES DE HANSEN AU NIVEAU DES LÉSIONS CUTANÉES FERMÉES DE LA LÈPRE

Par J. QUÉRANGAL DES ESSARTS

Il est habituel, dans la plupart des Centres de prophylaxie de la lèpre, de distinguer les lépreux porteurs de lésions cutanées ouvertes de ceux qui présentent des lésions fermées, c'est-à-dire recouvertes d'un épiderme apparemment intact. Les premiers éliminent de façon continue une grande quantité de bacilles de HANSEN. Ils disséminent l'infection, aussi les oblige-t-on à se soumettre à des mesures d'isolement destinées à diminuer la fréquence des contacts qu'ils pourraient avoir avec des individus indemnes. Les seconds sont considérés comme peu dangereux du point de vue de la conta-

gion et simplement astreints à un traitement ambulatoire. Pour beaucoup de ces derniers les lésions restent abacillaires pendant de longues années. C'est ainsi que, chez les malades porteurs de manifestations tégumentaires du type maculo-anesthésique, nous n'avons trouvé le bacille que dans un quart ou un cinquième des cas. Il est vrai que des lésions dépourvues de bacilles peuvent devenir bacillaires au cours de l'évolution de l'affection et notamment par la transformation *in situ* de léprides en lépromes ou lors des phénomènes de réactivation qui caractérisent la lépra-réaction.

Il faut aussi tenir compte que l'ouverture spontanée de lésions fermées de la lèpre peut se faire par extériorisation progressive de lépromes qui, après avoir usé l'épiderme par sa face profonde, arrivent à déterminer une ulcération dont la sécrétion contient des bacilles.

Une solution de continuité de l'épiderme peut d'ailleurs se produire à chaque instant de façon accidentelle soit par effraction résultant d'excoriations ou de plaies si fréquentes sur les taches anesthésiques des extrémités soit à la suite d'infections cutanées surajoutées, voire même par simple grattage ou par piqûres d'insectes.

Toute rupture de la barrière épidermique quelle qu'en soit la cause transforme une lèpre fermée en lèpre ouverte et permet une élimination bacillaire qui dure tant que la cicatrisation n'est pas complète et l'on connaît la lenteur des processus de cicatrisation chez les lépreux.

Laissant de côté ces éventualités, nous avons cherché à déterminer si, dans les lésions cutanées fermées, l'issue des bacilles de Hansen pouvait se produire spontanément en dépit de l'intégrité apparente de l'épiderme. Nous avons examiné dans ce but l'important matériel que constitue une centaine de biopsies de léprides qui nous avaient été adressées pour examen histo-pathologique par nos collègues de la Guadeloupe (MM. Lefrou, Advier, Jolly), de la Martinique (M. Montestruc), de la Côte d'Ivoire (M. Lefrou), de la Nouvelle-Calédonie (M. Tivollier).

La présence de bacilles de Hansen dans l'épiderme et ses annexes est un fait établi par les observations de plusieurs auteurs. Jeanselme, en particulier dans son ouvrage *La Lèpre*, signale cette éventualité. MM. Spillmann, Kissel et Florentin à Nancy et M. Muir aux Indes ont fait de semblables constatations.

Dans nos préparations qui portent sur des lésions bacillaires du type maculo-anesthésique, nous avons recherché la fréquence et la situation des germes dans l'épiderme, les follicules pileux et les glandes sudoripares.

Epiderme. — L'examen des coupes de peau, après coloration au

Spengler, montre la présence de bacilles dans l'épiderme. Ils y sont en général peu abondants et leur nombre dépend essentiellement de la richesse bacillaire des lésions dermiques sous-jacentes. Dans les léprides pauci-bacillaires, il faut parcourir plusieurs préparations avant de rencontrer dans l'épiderme quelques rares éléments acido-résistants. Au niveau des lépromes riches en bacilles, leur fréquence est plus grande mais les germes sont presque toujours isolés et séparés les uns des autres. La disposition en amas et les formations en « globi » n'y ont jamais été observées. Ils semblent plus nombreux dans les portions d'épithélium recouvrant les papilles dermiques qui sont des lieux d'élection pour les lésions granulomateuses spécifiques de la lèpre, lésions qui restent d'ailleurs séparées de la basale par une bande fibreuse. Les bacilles peuvent se trouver dans toute l'épaisseur de l'épiderme mais ils prédominent dans les couches du corps muqueux de Malpighi. Il est assez difficile de préciser leur situation par rapport aux cellules, dans nombre de cas ils paraissaient nettement intra-cellulaires. On les rencontre aussi dans les squames épidermiques avec lesquelles ils sont éliminés.

Au niveau des léprides, l'épiderme est souvent le siège de diverses altérations dégénératives. La constatation de petites vésicules est banale. Le liquide de ces bulles qui provient d'une infiltration dermique contient presque toujours des bacilles de Hansen qui sont expulsés au moment de leur rupture.

Follicules pileux. — Une des principales localisations des granulomes lépreux se fait autour des follicules pileux et débute au niveau de la papille. Dans les coupes de léprides, lorsque l'infiltration du derme n'est pas massive, on distingue nettement l'englobement des poils par les lésions. Au cours de leur évolution elles envahissent et dissocient les gaines épithéliales apportant les bacilles que l'on retrouve dans les différentes formations pileuses et même dans l'épidermicule. De la racine, les germes sont entraînés par la pousse du poil vers la surface d'où ils sont éliminés par le sérum qui se déverse à la hauteur du collet. L'extériorisation des bacilles par ce processus se poursuit jusqu'au moment où le poil profondément altéré finit par tomber entraînant avec lui une dernière décharge bacillaire.

Glandes sudoripares. — Depuis longtemps les cliniciens ont observé au niveau des léprides des troubles de la sudation. Jeanselme considérait l'anhydrose comme le résultat de l'inhibition fonctionnelle des glandes sudoripares. Nous pensons qu'elle tient plutôt à l'altération et à la destruction des glomérules par les lésions granulomateuses. Dans les léprides bacillaires on trouve fréquemment le bacille de Hansen dans les cellules sécrétantes de

ces glandes, dans la lumière des acini et dans les tubes excréteurs. En l'absence de bacilles, on note parfois la présence de fines granulations acido-résistantes formant de petits amas dans le protoplasma des cellules sudoripares.

Ces constatations prouvent que le passage des bacilles de Hansen se fait au niveau des lésions du tégument à travers l'épiderme intact et que leur sortie est assurée par la desquamation, par la chute des poils et par la sécrétion sudorale. Ces modes d'élimination sont sans doute accessoires et les bacilles éliminés bien moins nombreux que dans la sécrétion des lépromes ulcérés. Il ne semble cependant pas qu'il y ait lieu, du point de vue prophylactique, de négliger cette extériorisation pauci-bacillaire insidieuse et de longue durée. Il resterait certes à savoir si ces germes qui ont traversé la peau sont vivants ou morts. Pour le moment nous ne disposons d'aucun test qui nous permette de le préciser. Les bacilles trouvés dans l'épiderme et ses annexes ne diffèrent en rien par leur morphologie ou leurs propriétés tinctoriales de ceux des lésions sous-jacentes d'où ils proviennent.

La distinction faite entre les lèpres dites fermées et celles ouvertes qui a pour elle l'avantage d'être pratique est donc artificielle et il est prudent de considérer tout lépreux comme susceptible d'être contaminant.

Bibliographie

Jeanselme — *La Lèpre*. Paris, 1934 et *Biologie Médicale*, octobre 1934.
Spillmann, Kissel, Florentin. — *C. R. Société Biologie*, 1928, n° 26, p. 842.
Muir. — *Indian Journal Medical research*, avril 1932.
Quérangal des Essarts et Lefrou. — *Presse Médicale*, 11 juillet 1936. *Bulletin Société Pathologie exotique* : 1934, t. XXVII, n° 4 et n° 8; 1935, t. XXVIII, n° 5 et n° 7; 1936, t. XXIX, n° 2 et n° 9.

LE PHÉNOMÈNE DE KOCH NE SE PRODUIT PAS CHEZ LE RAT PAR RÉINOCULATION DU BACILLE DE STÉFANSKY

Par E. MARCHOUX et V. CHORINE

Nous savons qu'une inoculation de bacilles de Koch à un cobaye tuberculeux provoque la formation rapide d'une nécrose locale et l'élimination avec les tissus mortifiés des bacilles nouvellement introduits. L'existence de ce phénomène dû à la prémunition a incité

Calmette à utiliser les bacilles tuberculeux vivants et affaiblis dans la lutte contre la tuberculose.

Si le même phénomène existait dans la lèpre, il donnerait à l'organisme préparé une faculté de résistance susceptible de diminuer les ravages dus à cette terrible maladie.

Pour tenter d'élucider ce problème nous nous sommes adressés au rat, animal qui nous a servi tant de fois déjà pour l'étude des différentes questions touchant la lèpre.

Dans une première expérience nous avons procédé à une réinfection de rats malades depuis deux mois. On sait que le phénomène de Koch commence à se manifester chez les cobayes infectés depuis 16 à 18 jours (1). Nous nous trouvions donc dans des conditions tout à fait favorables à la production du phénomène de Koch s'il existait.

Expérience 1.101 — Le 30 juin 1936 on inocule, sous la peau de l'aine droite, 10 rats avec une émulsion de bacilles de Stéfansky. Le 1er septembre 1936, 63 jours après l'infection, on réinocule 5 de ces rats avec 0 cm^3, 5 d'une émulsion de la même souche de bacilles sous la peau de l'aine gauche, les 5 autres restant comme témoins A. Pour éviter la réaction allergique due au tissu du léprome, on traite le broyage par l'antiformine qui détruit les protéides des tissus et, par centrifugation, on lave les bacilles trois fois à l'eau physiologique. L'émulsion bactérienne est finalement aussi pure que celle qui pourrait provenir d'une culture. 5 rats neufs inoculés en même temps avec la même dose de cette émulsion sous la peau de l'aine gauche, représentent les témoins B.

A ce moment, les rats réinfectés présentent au point de la première inoculation des nodules de la grosseur d'un petit pois.

On examine les rats journellement pendant un mois. Il est à remarquer que les rats réinfectés ont supporté sans malaise apparent l'injection d'une masse énorme de bacilles, tandis que chez le cobaye tuberculeux l'introduction d'une quantité un peu forte de bacilles de Koch provoque la mort rapide de l'animal sensibilisé au poison bactérien.

48 heures après l'inoculation tous les rats, aussi bien réinoculés que témoins, présentent un empâtement sous-cutané au point d'inoculation. La peau sus-jacente est d'apparence normale. Cet empâtement persiste chez tous les rats, sans changement pendant une vingtaine de jours. Le 23 septembre, il commence à régresser et le 12 octobre on n'en trouve plus trace chez les rats témoins comme chez les rats réinfectés.

Il se dégage de ces observations la constatation importante que les rats réinfectés après deux mois ne présentent aucune réaction particulière. L'évolution des lésions locales chez les rats réinoculés a été toujours comparable à celle des rats témoins B. Jusqu'au mois de décembre, chez les uns comme chez les autres, il n'apparaît aucune lésion apparente. Le 22 décembre, on constate que les rats réinoculés, aussi bien que les témoins B présentent au point d'inoculation de petits nodules qui paraissent légèrement plus petits chez les rats réinoculés, mais la différence est faible et disparaît au bout d'un mois.

Le premier rat réinfecté meurt le 28 décembre 1936, presque quatre mois après la réinfection. Il porte un large ulcère au point de la pre-

mière inoculation. A l'ouverture de la peau on constate qu'à l'endroit de la deuxième il s'est formé un petit nodule de 5 à 8 mm. de longueur sur 2 ou 3 mm. de largeur plein de bacilles acido-résistants. L'infection s'est répandue dans tout le système ganglionnaire superficiel ; le foie et la rate, d'aspect normal, contiennent aussi quelques bacilles acido-résistants.

Le 15 janvier 1937, un deuxième rat réinoculé meurt. Comme le précédent il porte un large ulcère au point de la première inoculation. Au niveau de la deuxième on sent un petit nodule à travers la peau. A l'autopsie, on constate qu'il s'agit d'un léprome gros comme un haricot. La rate porte quelques petits lépromes, le foie et tous les ganglions superficiels contiennent de nombreux bacilles.

Deux rats sont morts les 5 et 6 février 1937, plus de cinq mois après la réinfection, sensiblement dans le même état. Ils présentent de larges ulcères au point de la première inoculation et de petits lépromes au siège de la deuxième. L'infection s'est répandue dans tout l'organisme et on trouve des bacilles acido-résistants dans les ganglions lymphatiques superficiels, le foie et la rate.

Le dernier rat meurt le 26 mars 1937, soit près de 7 mois après la réinfection, dans un état d'infection très avancé. Un énorme ulcère occupe les deux aines. Le léprome provenant de la deuxième inoculation s'est ouvert et transformé en un ulcère qui se confond avec celui de la première. L'infection s'est étendue à tout l'organisme. Le système ganglionnaire est atteint tout entier. On trouve des bacilles dans les ganglions sous-maxillaires, la rate, etc... Le foie porte quelques petits lépromes.

Quand on compare l'état de ces rats avec celui des témoins B on constate que la deuxième inoculation évolue sensiblement comme la première. Il existe peut-être un léger retard dans l'évolution des lésions locales dues à la deuxième inoculation, mais cette différence s'efface en deux ou trois mois. L'ulcération des lépromes marche d'un côté comme de l'autre.

Il se dégage de cette expérience que les bacilles lépreux introduits dans un organisme infecté depuis deux mois se développent de la même façon que dans l'organisme neuf. Il ne se produit pas, comme dans la tuberculose, une élimination des germes nouvellement introduits dans l'organisme malade. Il n'existe pas non plus trace de prémunition nette chez des rats inoculés deux mois auparavant alors que la primo-infection avait déjà provoqué de petites lésions locales et un commencement de généralisation.

L'examen histologique des lépromes résultant de la deuxième infection ne nous a pas permis de les différencier de ceux qui se forment chez les animaux inoculés pour la première fois.

Pour les rats témoins A, la maladie est moins grave que pour ceux qui ont été inoculés deux fois. Deux rats de cette série, morts le 8 et le 15 janvier 1937, présentent une infection classique avec ulcère au point d'inoculation et infection généralisée de tout le système ganglionnaire. Les trois autres rats ont survécu plus long-

temps que les rats réinoculés et sont morts respectivement le 30 avril, le 25 et le 27 août 1937. Ces rats, quoique très infectés, n'ont jamais présenté de ces larges ulcérations résultant de la conjugaison des ulcères bilatéraux.

L'aggravation augmente quand on multiplie les inoculations successives. L'expérience suivante nous en fournit la preuve :

Expérience 1.135. — Le 3 octobre 1936, on prend 10 rats inoculés le 30 juin 1936, c'est-à-dire 96 jours auparavant. Cinq de ces rats reçoivent une émulsion de bacilles de Stéfansky provenant d'un léprome du rat, traité à l'antiformine pour détruire les protéides des tissus, les cinq autres rats servant de témoins. On répète les injections de cette même émulsion une ou deux fois par semaine, sous la peau, chaque fois à différents endroits du corps. Du 3 octobre 1936, jusqu'au 24 janvier 1937, les animaux ont reçu 23 injections de 0 cm^3 4 d'émulsion.

Trois de ces rats sont morts trop tôt pour permettre de tirer une conclusion. Deux autres rats, morts respectivement le 10 mai et le 19 juin 1937, présentent à l'autopsie un tableau comparable : large ulcère au point de la première inoculation, infection intense de tous les ganglions lymphatiques, quelques lépromes sur la rate, foie sans lésions visibles mais renfermant de nombreux bacilles acido-résistants chez l'un, chez l'autre infiltré de nombreux nodules lépreux qui lui confèrent un aspect en « mosaïque ». En dépouillant ces animaux, on trouve des lépromes sous-cutanés sous le flanc gauche et le dos, qui se sont développés à l'endroit des piqûres successives. Chez le premier rat on en compte jusqu'à onze, chez le deuxième, quinze. Chaque piqûre a donné naissance à un léprome. Chez les rats témoins inoculés une seule fois, on retrouve à ce moment une infection sévère et généralisée, mais dont les principales lésions restent localisées à l'endroit de l'injection des germes.

Il est à remarquer que dans cette expérience l'évolution des lésions dues aux infections répétées est relativement lente, car l'émulsion bacillaire qui nous a servi pour faire l'expérience est conservée à la glacière dans l'eau glycérinée à 10 o/o. Les germes ainsi traités et conservés restent vivants mais s'affaiblissent progressivement comme nous nous en sommes rendus compte par inoculation d'animaux neufs.

Nous avons vu ailleurs que l'intensité de l'infection croît en raison de la surface sur laquelle on la fait porter (2). Chez les rats réinoculés on observe le même phénomène. Les bacilles déposés à différents endroits du corps, à des moments différents, se développent de la même façon que quand on les dépose simultanément sur une grande surface. Par conséquent, la prémunition n'existe pas dans la lèpre du rat au bout de trois ou quatre mois d'infection.

En revanche, l'introduction répétée d'une quantité de bacilles de Stéfansky chez un rat lépreux ne provoque aucun phénomène toxique.

Il convient de retenir cette observation qui peut se confirmer sur

l'homme, bien que le phénomène de Koch dépende de l'animal récepteur plus que du germe inoculé (1). De la similitude biologique du bacille de Stéfansky et de celui de Hansen, on peut penser que la surinfection peut se produire aussi bien chez l'homme que chez le rat. Un lépreux qui ne prend pas de précautions pour ne pas répandre les germes dont il est porteur court de ce fait autant de risques que son entourage. Cette considération doit encourager tout lépreux à la prudence.

On sait que la lèpre est la maladie chronique par excellence. On peut donc se demander si la prémunition ne met pas aussi un temps très long à s'établir ainsi que le laisse supposer la disparition des germes chez les vieux lépreux. Mais les bacilles de Stéfansky que nous possédons ont acquis, au cours des passages, une virulence telle que les animaux inoculés finissent toujours par mourir des lésions produites par le parasite. Aussi nous avons essayé de prémunir nos rats à l'aide de bacilles affaiblis en les traitant par les rayons ultra-violets. En exposant à la lumière totale d'une lampe en quartz à vapeurs de mercure d'une puissance de 4 ampères sous 110 volts, des bacilles placés à 20 cm. d'écartement, notre collaborateur R. Prudhomme est parvenu à une atténuation qui cantonne l'infection dans les ganglions (3).

Expérience 1.185. — Le 12 février 1937, on prend 5 rats inoculés 10 mois auparavant sous la peau de l'aine gauche avec une émulsion de bacilles de Stéfansky irradiés 3 minutes. Ces rats ne portent aucune lésion apparente de la lèpre. Cependant l'examen des ganglions inguinaux et axillaires droits, chez d'autres rats de cette série, révèle la présence d'un grand nombre de germes acido-résistants. Ces 5 rats, ainsi que 5 rats neufs, sont inoculés sous la peau du flanc gauche avec 0 cm^3 2 d'une émulsion de bacilles de Stéfansky traités à l'antiformine.

Un rat réinoculé est mort le 25 mars 1937 sans aucune lésion. Un autre meurt le 22 juin, soit plus de 4 mois après la réinfection. On trouve chez cet animal, au niveau de la deuxième inoculation, un nodule de la grosseur d'une lentille, bourré de bacilles acido-résistants.

Un rat témoin meurt 5 mois 1/2 après le commencement de l'expérience, le 27 juillet 1937, avec un léprome en voie d'ulcération.

Le 4 août 1937, l'examen des rats survivants donne les résultats suivants :

Rats témoins : un rat avec gros léprome, deux rats avec lépromes plus petits, le quatrième présente une infiltration au point d'inoculation.

Rats réinfectés : Tous les rats présentent de petits nodules au point de réinfection. Ces nodules paraissent plus petits que chez les rats témoins.

(1) Nous avons eu l'occasion d'observer sur trois malades qui avaient reçu à titre thérapeutique des bacilles de Stéfansky gardés plus de deux ans à la glacière en eau glycérinée à 40 o/o, l'apparition brusque après la 15e ou la 20e injection, d'une suppuration portant à la fois sur tous les points du corps où avaient été faites les dites injections.

L'examen du 6 octobre 1937, presque 8 mois après la réinfection, révèle que trois sur quatre rats témoins portent de gros lépromes. Le dernier ayant un léprome de moindre dimension.

Les trois rats réinoculés portent au point de réinfection des lépromes de dimensions plus faibles que ceux des rats témoins.

Un rat témoin meurt le 12 octobre avec un gros léprome au point d'inoculation et des bacilles dans tous les ganglions superficiels.

Le 1er décembre 1937, l'examen des rats nous permet de constater chez les deux témoins la présence d'énormes lépromes gros comme un œuf de pigeon dont un est en voie d'ulcération. Le troisième témoin porte un léprome gros comme une noix. Parmi les trois rats réinfectés, l'un présente un léprome gros comme une noix et les deux autres des nodules sensiblement plus petits.

Dans le mois qui suit, la différence entre les deux séries s'efface peu à peu.

Comme dans la première expérience nous voyons ici se produire un léger retard dans l'évolution de la maladie, mais point de prémunition marquée bien que l'infection première de nos rats remonte à 10 mois.

Nous en sommes là, nos essais ultérieurs nous renseigneront sur ce qu'on peut espérer au sujet d'un état de prémunition.

Conclusions

1° Le phénomène de Koch tel qu'on l'observe dans la tuberculose du cobaye, ne se produit pas chez les rats lépreux soumis à une deuxième inoculation.

2° Toute nouvelle injection de virus donne naissance à un foyer d'infection nouveau.

3° Les animaux subissent de ce fait une aggravation de leur maladie d'autant plus forte que le nombre des inoculations a été plus grand.

4° En revanche l'injection d'une masse considérable de bacilles n'éveille aucun signe d'intoxication.

5° Il est permis de supposer que, chez l'homme comme chez le rat, il faille craindre les surinfections.

6° La possibilité de produire des infections multiples laisse croire que dans la lèpre, contrairement à ce qui se passe dans la tuberculose, il ne se manifeste pas de prémunition.

7° Cependant l'apparition et l'accroissement des accidents souffrent un léger retard mais d'autant plus marqué que la primo-infection date d'une époque plus lointaine.

Bibliographie

(1) F. Bezançon et de Serbonnes. — *Journ. de Phys. et de Path. Générales*, 1909, t. II, p. 1068 et *Ann. de Médecine*, 1914, t. I, p. 129.

(2) E. Marchoux et V. Chorine. — *Ann. Inst. Pasteur,* 1936, t. LVII, p. 583.
(3) R.-O. Prudhomme. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXIX, p. 1328 et *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, t. XXXI.

CONSERVATION DU BACILLE DE LA LÈPRE DU RAT DANS UN MILIEU OÙ POUSSE LE BACILLE DE LA FLÉOLE

Par R. O. PRUDHOMME

Nombreux ont été les essais de culture du bacille de la lèpre, que ce soit celle de l'homme ou celle du rat. Jusqu'à maintenant tous ces essais se sont montrés infructueux. Nous avons préparé, nous aussi, quelques milieux de culture pour le bacille de Stefansky. Toutes nos tentatives ont jusqu'ici échoué. Mais nous avons obtenu cependant un résultat que nous avons cru intéressant de signaler.

On sait, d'après les travaux du Professeur Marchoux, que le bacille de la lèpre du rat conserve sa virulence pour cet animal pendant 14 jours à 37°, quand il est dans un milieu humide. Nous avons trouvé, dans un de nos milieux de culture, qu'il avait conservé sa virulence après un séjour de 40 jours à 37° ou à température ordinaire, et même, dans une autre expérience, après 7 mois, expérience qui fait l'objet de cette note.

Le 12 juillet 1935, on prépare aseptiquement une émulsion de bacilles de Stefansky par la technique habituelle : broyage d'un léprome dans l'eau physiologique, traitement à l'antiformine pendant 20 minutes à 37° pour éliminer les tissus, suivi de 4 lavages des bacilles par centrifugation. On prend du milieu de Sauton ajusté à pH = 6,5 et on l'ensemence avec une pellicule de fléole et 3 gouttes de l'émulsion préparée comme ci-dessus. Une partie des ballons est portée à l'étuve à 37°, l'autre est laissée à la température du laboratoire.

Le 21 août 1935, soit 40 jours après l'ensemencement, on prélève dans un des ballons conservés à 37° le voile qui s'est développé à la surface du milieu. Ce voile est émulsionné dans un peu d'eau physiologique. On en fait autant avec l'un des ballons conservés à la température ordinaire. Dans les deux cas, les frottis des émulsions ainsi préparées sont formés de deux sortes de germes : des coccis gros et courts dont la plupart ne sont pas acido-résistants et qui sont manifestement des bacilles de la fléole ; des bacilles longs et fins acido-résistants ressemblant beaucoup aux bacilles de la lèpre du rat. On inocule 5 rats sous la peau de l'aine droite avec

l'une de ces deux émulsions et 5 rats avec l'autre, à raison de o cm³ 5 d'émulsion par animal.

1° *Rats inoculés avec le bacille de la fléole + bacille de Stefansky conservés à 37°.* — Un rat meurt (n° 1) 5 jours après l'inoculation. On trouve de nombreux bacilles acido-résistants longs dans le ganglion inguinal droit, rien dans les autres ganglions superficiels.

Le 29 octobre 1935 on examine les rats. Tous présentent de petites nappes au point d'inoculation. Un de ces rats (n° 2) présente un ulcère sur la cuisse droite et sur le ventre. Le pus de cet ulcère contient une grande quantité de bacilles acido-résistants. Ce pus est inoculé après émulsion dans l'eau physiologique à 4 rats afin de savoir si ces bacilles acido-résistants sont des bacilles de la fléole ou des bacilles de Stefansky.

Le 11 novembre 1935, soit 81 jours après l'inoculation, on examine les rats. La plaie du rat n° 2 s'est refermée. Un autre rat (n° 3) présente un léprome et les deux autres (n° 4 et n° 5) de petits nodules au point d'inoculation.

Le 5 décembre 1935, le léprome du rat n° 3 s'est ulcéré et le pus de cet ulcère montre de très nombreux bacilles acido-résistants.

Le 23 décembre 1935, soit 123 jours après l'inoculation, le rat n° 2 porteur de l'ulcère meurt. A l'autopsie on trouve que les ganglions inguinaux gauches et axillaires gauches et droits sont très augmentés de volume et bourrés de bacilles acido-résistants. Le foie et la rate présentent de petites lésions blanchâtres à leur surface ; un frottis de ces lésions contient de nombreux bacilles acido-résistants.

Le 17 février 1936, 199 jours après l'inoculation, on examine les rats survivants. Tous les trois sont porteurs de petits nodules au point d'inoculation.

Le 29 juin 1936, le rat n° 3 meurt. Il porte un gros ulcère sur la cuisse droite ; le pus de cet abcès est libre de bacilles acido-résistants. Les frottis des ganglions au point d'inoculation montrent quelques bacilles acido-résistants ; les ganglions axillaires et inguinaux gauches sont normaux, de même que le foie et la rate.

Le 11 juillet 1936, 342 jours après l'inoculation, un autre rat (n° 4) meurt. Un frottis des ganglions au point d'inoculation montre la présence de très nombreux bacilles acido-résistants ; il en est de même pour les autres ganglions superficiels. Des frottis du foie et de la rate montrent que ces organes sont infectés.

Le dernier rat (n° 5) meurt le 24 avril 1937, soit 609 jours après le commencement de l'expérience. A l'autopsie, on voit que tous les ganglions ont augmenté de volume et sont bourrés de bacilles

acido-résistants. Le ganglion inguinal gauche est transformé en lépromе de la grosseur d'une noisette.

Les rats qui avaient été inoculés avec le pus de l'ulcère du rat n° 2 le 29 octobre 1935 ont tous présenté, au bout de quelques mois, des lépromes aux points d'inoculation, ce qui prouve que les bacilles du rat qui présentait cet ulcère étaient bien des bacilles de Stefansky et non pas des bacilles de la fléole.

2° *Rats inoculés avec le bacille de la fléole + bacille de Stefansky conservés à la température ordinaire. Ils sont au nombre de 5.* — Le 7 octobre 1935, un rat (n° 1) meurt. A l'autopsie on trouve au point d'inoculation, à côté du ganglion inguinal droit, un petit nodule gros comme une lentille, formé d'une matière caséeuse dans laquelle on trouve des bacilles acido-résistants. Le ganglion inguinal droit lui-même montre à l'examen des frottis, deux sortes de bacilles : des bacilles acido-résistants gros et courts et des bacilles acido-résistants longs et fins. Les autres ganglions superficiels sont normaux.

Le 7 octobre 1935, soit 38 jours après l'inoculation, un rat (n° 2) meurt. On trouve au point d'inoculation des bacilles acido-résistants mais les autres ganglions superficiels sont normaux.

Le 18 octobre 1935 (49 jours) le 3e rat meurt. A l'autopsie on ne trouve pas trace de bacilles acido-résistants ni au point d'inoculation, ni dans les autres ganglions superficiels.

Le 8 novembre 1935 on examine les deux rats survivants. L'un (n° 4) porte un petit nodule au point d'inoculation, l'autre (n° 5) est porteur d'une nodosité plus grosse.

Le 22 novembre 1935 (83 jours), le rat n° 5 présente un ulcère à la cuisse et le nodule que présentait le rat n° 4 s'est transformé en une petite tumeur.

Le 29 novembre, le rat (n° 4) ulcéré meurt. On ne trouve aucun bacille acido-résistant ni dans le pus de l'ulcère ni dans les ganglions.

Le 9 janvier 1936, soit 131 jours après le début de l'expérience, le dernier rat (n° 5) meurt. Le petit nodule qu'il présentait au point d'inoculation est formé d'une matière caséeuse libre de bacilles acido-résistants. Les frottis des ganglions inguinaux et axillaires indiquent que ceux-ci sont normaux. Le rat n'a pas pris la lèpre.

En résumé, nous voyons que les 5 rats inoculés avec des bacilles de Stefansky conservés en symbiose avec la fléole pendant 40 jours à 37° ont pris la lèpre, et que sur 5 rats inoculés avec des bacilles conservés de la même façon mais à la température ordinaire, aucun n'a pris la maladie. Chez 3 seulement, on a retrouvé des bacilles qui se sont conservés au point d'inoculation.

Un ballon de milieu de Sauton ajusté à pH = 6,5, ensemencé

avec le bacille de STEFANSKY et le bacille de la fléole, a été ouvert le 19 juin 1937, soit 7 mois après l'ensemencement. Des frottis de cette culture montrent des paquets volumineux de bacilles acido-résistants longs en assez mauvais état, granuleux pour la plupart. On inocule 5 rats, ce même jour, avec 1 cm^3 de culture sous la peau de l'aine droite.

Vingt et un jours après, ces 5 rats présentent des nodules au point d'inoculation, ce qui n'est que la réaction normale due à l'injection de la fléole.

Deux rats, n° 1 et n° 2, meurent 25 jours après l'inoculation. On trouve au point d'inoculation une énorme quantité de bacilles de la fléole et quelques bacilles acido-résistants longs, avec une augmentation de volume des ganglions voisins du point d'inoculation. Les autres ganglions superficiels sont indemnes de bacilles.

Quarante-cinq jours après l'inoculation, un rat n° 3 meurt. Au point d'inoculation, on ne trouve pas de bacilles ayant l'apparence de ceux de la fléole, mais on y voit des bacilles acido-résistants longs. Les ganglions du point d'inoculation sont augmentés de volume avec d'assez nombreux bacilles acido-résistants longs. Les autres ganglions superficiels, de même que la rate sont augmentés de volume mais libres de bacilles.

Le 12 octobre 1936, soit 115 jours après l'inoculation, un rat n° 4 meurt indemne de toute infection.

Enfin, le 16 avril 1937, soit près de 10 mois après le début de l'expérience, le dernier rat n° 5 meurt. A l'autopsie, on constate que les ganglions voisins du point d'inoculation sont gros et durs. La peau est infiltrée sur toute la surface. Les ganglions axillaires et sous-maxillaires sont gros et partiellement caséifiés. Des frottis montrent que le rat est farci de bacilles acido-résistants. Les ganglions et la peau sont bourrés de bacilles acido-résistants. La rate porte de nombreux lépromes et des frottis du foie se montrent riches en bacilles acido-résistants.

On voit donc que, même après 7 mois à 37°, le bacille de STEFANSKY est encore virulent pour le rat quand il est conservé dans le milieu de SAUTON où se développe le bacille de la fléole.

CONCLUSIONS

1° Le bacille de STEFANSKY se conserve virulent pour le rat pendant 7 mois à 37° dans le milieu de SAUTON ajusté à pH = 6,5, dans lequel se développent les bacilles de la fléole.

2° Les bacilles de STEFANSKY conservés dans les mêmes conditions, mais à la température ordinaire, ne sont plus virulents après 40 jours.

Travail du laboratoire de M. Marchoux.

ACTION DE DÉRIVÉS DU BEURRE DE GORLI : ÉTHER ÉTHYLIQUE DES GLYCÉRIDES SOLIDES, GLYCÉRIDES LIQUIDES, INSAPONIFIABLES, EN INJECTION INTRADERMIQUE AU NIVEAU DES TACHES TUBERCULOIDES

Par J. TISSEUIL et P. RIVOALEN

Le beurre de gorli que, pour la commodité de l'injection, nous avons expérimenté en mélange à 40 o/o dans l'huile d'olive, a une action nette sur les taches tuberculoïdes. Nous présentons aujourd'hui des expériences que nous avons faites avec quelques dérivés du gorli. Si, dans ces traitements, les glycérides solides et les glycérides liquides ont une action des plus nettes, au contraire l'insaponifiable n'en a manifestement pas.

Nous allons tout d'abord donner ci-dessous la technique utilisée pour la préparation de ces dérivés du gorli.

Technique de préparation de ces dérivés du gorli.

Le fractionnement d'une substance grasse jusqu'à obtention de corps à peu près purs nécessite plusieurs opérations d'ordres physique et chimique : saponification du corps gras, libération des acides puis séparation de ces acides par distillations, cristallisations, formations des sels de plomb, de magnésie, etc... Mais toutes ces opérations agissent sur la matière grasse pour la détruire d'une manière complète. Nous avons voulu, pour en faire l'essai thérapeutique, séparer les glycérides du beurre de gorli par une opération purement physique, laissant intacts ces glycérides : la cristallisation directe dans l'acétone. Cette méthode déjà utilisée par Jouatte pour le beurre de gorli ne conduit pas à des glycérides parfaitement purs. Elle permet cependant d'obtenir en fin d'opération, d'une part une substance très riche en chaulmoogrine, constituant principal du beurre de gorli, de l'autre un mélange de glycérides liquides à température ordinaire et contenant une forte proportion d'un acide liquide lui aussi : l'acide gorlique.

Glycérides solides cristallisables. — 300 g. de beurre fraîchement extrait et neutralisé sont dissous dans 700 cm^3 d'acétone, à 60° environ. On laisse refroidir. Au bout de 24 heures, il s'est produit une abondante cristallisation. On filtre et essore les cristaux. Ceux-ci sont de nouveau dissous dans 700 cm^3 d'acétone et remis à cristalliser. Au bout de sept opérations nécessaires, on obtient une

masse blanche, dure, du poids de 130 g. environ, dépourvue de l'odeur et du toucher du beurre de gorli.

Ces cristaux fondent de façon assez nette à 51°.

Ils ont un pouvoir rotatoire (pris à 3 o/o dans le chloroforme) de 50°30 ; un indice d'iode de 72 ; un indice de saponification de 195.

Glycérides non cristallisables. — La solution acétonique résultant de la première cristallisation est distillée sous vide au bain-marie et donne un poids de glycérides de 160 g., d'aspect pâteux, se prenant en masse au bout de quelque temps. On les redissout à température ordinaire dans 700 cm^3 d'acétone et laisse au repos au frigidaire. On obtient ainsi une nouvelle cristallisation. On recueille la solution acétonique et on recommence l'opération jusqu'à ce que, malgré un repos de plusieurs jours au frigidaire, aucune cristallisation ne se produise. On distille au bain-marie sous faible pression et on obtient ainsi 80 g. environ d'une huile jaune pâle, transparente.

L'examen de cette huile a donné les résultats suivants :

Température de fusion : 14° à 16°.

Indice d'iode : 105.

Pouvoir rotatoire (à 3 o/o dans le chloroforme) : 45°20.

Les acides gras de cette huile fondent entre 52° et 54°. Ils ont un indice d'iode de 108.

Insaponifiable du beurre de gorli.

Choix de la matière première. — Les graines de gorli traitées par l'eau bouillante donnent un rendement moyen en beurre de 15 o/o. Ce beurre contient 1,8 o/o d'insaponifiable.

Si l'on reprend le tourteau de cette opération et qu'après l'avoir desséché, on l'épuise à fond par l'éther de pétrole, on obtient encore 31 o/o de matière grasse, cette fois bien plus riche en insaponifiable puisqu'elle en contient 5,33 o/o. C'est ce beurre de seconde extraction qui nous a servi de matière première pour l'isolement de l'insaponifiable destiné à nos essais.

Technique. — Nous avons utilisé la technique adoptée par la Commission Internationale pour l'unification des méthodes d'analyse des corps gras. 20 g. de beurre sont traités à l'ébullition par 200 cm^3 de solution alcoolique de potasse 2N, pendant une heure. Le produit obtenu, étendu de son volume d'eau, est épuisé à trois reprises par 200 cm^3 d'éther de pétrole. La solution éthérée est lavée trois fois de suite par 200 cm^3 d'alcool à 50°, puis distillée au bain-marie. On termine l'opération par évaporation à l'air libre dans une capsule, puis au bain-marie bouillant un quart d'heure.

On obtient ainsi 0 g. 10 d'insaponifiable que l'on dissout dans de l'huile d'olive. On filtre et répartit en 5 ampoules correspondant chacune à 0 g. 02 d'insaponifiable et par conséquent à 11 g. 10 de beurre de première extraction.

Utilisation thérapeutique. — Les glycérides solides étant difficilement utilisables en injection, nous les avons transformés en éthers éthyliques par la méthode à l'acide sulfurique.

Les glycérides liquides sont utilisés en nature.

Nous allons examiner séparément l'action thérapeutique de chacun de ces trois dérivés, dont les injections ont été faites deux fois par semaine dans le derme que recouvrent les taches, de 2 cm^3 du produit, ou de 1 cm^3 d'huile d'olive contenant 0 gr. 02 d'insaponifiable.

Action thérapeutique de l'éther éthylique des acides, des glycérides solides du gorli.

Observation n° 1. — Kank D. Le 14 mars 1938, au début du traitement ce malade présente une grande tache à bordure papuleuse, rose jaunâtre, continue, qui entoure la plus grande part de l'hémithorax droit, débordant en arrière la colonne vertébrale, en avant restant en dehors du sein; passant dans le creux axillaire et remontant sur la clavicule.

Tout le pourtour de cette tache qui a été injectée le 18 juillet 1938 ne fait aucun relief sur la peau saine, il est brunâtre; mais les zones qui n'ont pas reçu d'injection conservent le même aspect primitif, la même activité.

D'autre part sous le pied droit infiltré, existe un perforant.

Observation n° 2. — Abd. M... Au début du traitement ce malade présente une tache, couvrant l'hypochondre droit, à bordure papuleuse, rose jaunâtre; une tache sur la face postérieure autour du genou gauche. Les injections chez ce malade produisent une réaction inflammatoire intense rouge tendue qui s'ulcère rapidement. Les surfaces injectées noircissent intensément. Les taches qui ont été injectées après avoir perdu toute trace de cette réaction inflammatoire sont noires, sans infiltrations, sans activité, le 18 juillet 1938.

Ainsi chez ces deux malades nous avons constaté que, sous l'influence de l'éther éthylique de glycérides solides de gorli, les taches perdent leur activité au fur et à mesure qu'elles reçoivent des injections.

Glycérides liquides du gorli. — Chez la malade qui fait l'objet de ce traitement nous avons constaté l'action rapide de glycérides liquides, au point qu'une douzaine de jours après les premières injections les lésions sont affaissées, la peau à leur niveau est noire et au même plan que la peau saine.

Observation. — A. D..., est une femme de 40 ans qui entre à l'Institut le 20 février 1938; son état général est médiocre. Elle présente sur toute la surface du corps de vastes taches qui sont à peu près symétriques. Leur centre est plus foncé, moins infiltré que la périphérie qui est délimitée par un contour circiné jaunâtre surélevé sur la peau saine. Quelques ulcères chroniques des pieds.

Après amélioration de l'état général, les taches sont apparues nettement plus actives, leur bordure plus colorée et plus infiltrée. Les injections de glycérides liquides sont commencées le 28 mars 1938 sur les taches du côté droit seulement. Le 9 avril l'infiltration des taches injectées a regressé au point que celles-ci ont disparu, la peau recolorée à leur place est sur le même plan que la peau saine.

Cette action rapide se poursuit au fur et à mesure des injections; les taches sous l'influence du produit deviennent noires, plus infiltrées, et en 15 jours environ l'infiltration disparaît, et il ne reste plus qu'une surface plus noire que la peau saine. Les taches qui ont reçu des injections jusqu'au 21 avril ont perdu toute activité apparente le 4 mai.

Le 10 mai les zones des taches traitées sont couvertes de desquamation fine qui donne un aspect blanchâtre, desquamation d'ailleurs qui atteint en même temps la peau saine seulement entre les taches du côté gauche qui n'ont pas reçu de traitement. Sous cette desquamation la couleur jaunâtre transparaît en partie à la place des taches traitées sans retour de l'infiltration.

Le 15 juin 1938, à gauche les taches sont un peu moins infiltrées, tandis qu'à droite, ressort mieux la teinte jaunâtre de la peau au niveau des taches traitées.

Dans cette observation, nous constatons que les injections intradermiques de glycérides liquides ont une action rapide qui fait disparaître l'infiltration en 10 à 15 jours.

La coloration noire produite par les injections disparaît pour laisser une zone dyschromique à l'emplacement des anciennes taches.

Action thérapeutique de l'insaponifiable. — Avec l'insaponifiable de gorli il est nécessaire de vérifier que le produit n'est pas précipité au fond des ampoules, une quinzaine de jours après leur préparation, pour le remettre en suspension avant les injections.

Si dans les 8 ou 15 jours qui suivent l'injection il paraît se produire une diminution de l'infiltration qui ne fait que ramener ces taches à un aspect que présentent d'autres taches non traitées, après ce temps les taches reprennent le même aspect antérieur.

Après les injections se produit une teinte grisaille qui ne dure guère.

Observation n° I. — De nombreuses taches rondes ou à contour régulier recouvrent la plus grande partie de la surface du corps, ne laissant entre elles que des espaces réduits de peau saine où naissent cependant des nouvelles papules isolées.

Au début du traitement par injections intra-dermiques les taches sont peu infiltrées, aspect faisant suite à un état de réaction tuberculoïde

prolongé. A gauche l'huile d'olive est injectée seule, et à droite la solution en huile d'olive d'insaponifiable. Les taches à gauche ne présentent aucune modification tandis qu'à droite une faible coloration noirâtre se produit des taches traitées avec une légère diminution de l'infiltration pendant 15 jours.

Mais ce traitement est abandonné à l'apparition d'une poussée générale de réaction tuberculoïde qui atteint toutes les taches à droite et à gauche traitées ou non traitées.

Dans la suite chez ce malade l'injection intradermique d'huile neutre de chaulmoogra a arrêté la réaction et produit l'affaissement des taches injectées.

Observation n° II. — A. C. Ce jeune malade de 13 ans entre à l'Institut le 21 mars 1938. Chez ce malade existe une douzaine de taches tuberculoïdes de 2 cm. à 6 cm. de diamètre, une tache plus vaste entoure le coude gauche en débordant sur l'avant-bras et le bras. Les injections d'insaponifiable en huile d'olive sont commencées le 2 avril et répétées régulièrement 1 fois par semaine.

Pendant les 15 jours environ qui suivent chaque injection, les taches traitées paraissent flétries, grisâtres, l'infiltration ayant en partie régressé. Leur surface est plus sèche, et finement furfuracée. Mais rapidement, après 3 semaines, ces taches ont repris l'aspect primitif. Chez ce malade, au 9 juillet 1938, toutes les taches sont aussi infiltrées qu'au début du traitement avec quelques irrégularités qui se retrouvent même sur les taches non traitées.

Observation n° III. — Ce malade adulte entre à l'Institut le 29 avril 1938. D'un bon état général, il a de vastes taches tuberculoïdes réparties surtout sur les membres supérieurs, sur les fesses et les membres inférieurs.

Le début des injections commence le 6 mai.

Chez ce malade les injections d'insaponifiable font peu diminuer l'infiltration mais provoquent un noircissement modéré, et une sécheresse marquée de la tache avec une desquamation très fine. Mais toutes ces taches reprennent rapidement le même aspect et il devient bien difficile de différencier la tache traitée de celles qui ne l'ont pas été.

Ces résultats négatifs confirment ceux obtenus par Le Querec (1) avec l'insaponifiable de l'huile de krabao.

Conclusion. — 1° L'éther éthylique de glycérides solides de gorli fait apparaître une coloration noire intense des téguments injectés et fait rapidement disparaître l'infiltration des lésions ; mais il a une action assez brutale et produit parfois des lésions de dermite qui suppurent, si les injections sont trop serrées.

2° Les glycérides liquides agissent rapidement, beaucoup plus vite que le beurre de gorli et l'huile neutre de chaulmoogra et en 15 à 20 jours les lésions perdent leur infiltration, les téguments qui les

(1) Le Querec, v. *Bull. Soc. Path. exot.*, p. 889, 1937.

recouvraient reviennent sur le même plan que les téguments sains. La coloration noire disparaît plus vite que celle produite par les éthers éthyliques ou les huiles.

3° Par contre l'insaponifiable du gorli ne nous a donné aucun résultat.

Travail de l'Institut central de la lèpre de Bamako.

PREMIERS CAS DE LEPTOSPIROSES DIAGNOSTIQUÉS A LA MARTINIQUE

Par E. MONTESTRUC, M. DE PALMAS, A. PIGNOL et E. MAGALLON-GRAINEAU

L'identification de toute affection fébrile ictérigène dans des pays où l'on peut craindre un retour offensif de la fièvre jaune est d'une importance capitale.

Parmi ces affections, les leptospiroses méritent une place particulière par suite des hématémèses possibles qui viennent encore ajouter des doutes nouveaux dans l'établissement du diagnostic.

C'est pour cette raison et aussi parce que ce sont les premiers cas authentifiés à la Martinique que nous rapportons les deux observations suivantes qui, en outre, sont deux formes cliniques différentes des leptospiroses.

Observation n° 1 (Malade des docteurs A. Pignol et M. de Palmas).

J. R... Marcel, est un garçon de 13 ans, né à la Martinique, fils de magistrat colonial et ayant accompagné ses parents au Sénégal, au Soudan, à la Réunion, à la Guadeloupe. Il est à la Martinique depuis le 5 avril 1938, a habité à Fort-de-France jusqu'au 4 juillet, date à partir de laquelle il est allé en villégiature au Morne-Rouge, station d'hivernage située sur les pentes du Mont-Pelé à 450 m. d'altitude.

Brusquement, dans la matinée du 21 août, il est pris de nausées, de courbature, de fièvre (38°5), de vomissements alimentaires puis bilieux. Cet état, qui se continue avec des hauts et des bas pendant 7 jours, est combattu par un traitement antipalustre et antigrippal.

Le 28 août, les vomissements cessent; mais l'ictère fait son apparition et l'urine émise est de couleur madère.

Avec le diagnostic de bilieuse hémoglobinurique, le jeune malade est transporté à l'hôpital Albert-Clarac le 30 août.

Le 31 août, l'ictère est très foncé; le foie est gros et douloureux, la rate n'est pas percutable. Il y a constipation. Les urines sont toujours couleur madère, rares; la température est de 38°3 le matin, 39°3 le soir.

La recherche de l'hématozoaire est négative.

La formule sanguine est la suivante :

Monos.	2 o/o
Lymphos	43 o/o
Poly. éosinophiles . .	1 o/o
Poly. neutrophiles . .	54 o/o

L'analyse chimique des urines (Pharmacien-Commandant Plughon) donne les résultats suivants :

Albumine	1 g. 70 o/oo
Pigments biliaires	+
Sels biliaires	+
Hémoglobine	+

L'examen microscopique du culot des urines recueillies aseptiquement montre la présence de cylindres granuleux, de quelques leucocytes et hématies. L'ultra-microscope, le Gram, le Ziehl et le Fontana-Tribondeau ne permettent pas de déceler la moindre flore microbienne ou parasitaire.

A partir du 1er septembre, malgré quelques vomissements alimentaires, la température baissera lentement en lysis. Les urines restent toujours aussi foncées, mais beaucoup plus abondantes (4 l. en 24 heures).

Le 2 septembre, l'examen à l'ultra-microscope des urines recueillies aseptiquement montre la présence d'assez nombreux spirochètes d'Inada et Ido.

Deux cobayes (nos 34 et 35) sont inoculés avec le culot de centrifugation de ces urines par voie intrapéritonéale.

La numération globulaire est la suivante :

Globules rouges. . .	2.840.000 au mm^3
Globules blancs. . .	21.600 au mm^3
Taux de l'hémoglobine.	65 o/o
Valeur globulaire . .	1,22 o/o

La formule leucocytaire montre, par rapport à celle pratiquée il y a 3 jours, une augmentation nette du nombre des leucocytes polynucléaires.

Monos.	2 o/o
Lymphos	21 o/o
Poly. éosinophiles . .	1 o/o
Poly. neutrophiles . .	76 o/o

Le 3 septembre, les vomissements ont cessé; l'amélioration continue, les urines s'éclaircissent. Leur culot de centrifugation montre encore quelques spirochètes, mais moins nombreux que la veille.

L'urée sanguine est de 0 cg. 09 o/oo.

Le cholestérol est de 1,76 (Pharmacien-Commandant Pluchon).

Le 5 septembre, on ne trouve plus de spirochètes dans le culot de centrifugation. Les urines sont tout à fait claires, ne contiennent plus d'hémoglobine, plus de sels biliaires.

Le 26 septembre, une numération globulaire et une formule leucocytaire donnent les résultats suivants :

Globules rouges. . .	4.480.000 au mm^3
Globules blancs. . .	8.400 au mm^3
Taux de l'hémoglobine.	95 o/o
Valeur globulaire . .	1 o/o
Monocytes	4 o/o
Lymphocytes. . . .	50 o/o
Poly. éosinophiles . .	1 o/o
Poly. neutrophiles . .	45 o/o

OBSERVATION n° 2 (Malade du docteur E. MAGALLON-GRAINEAU).

(Les renseignements concernant ce malade sont assez peu précis et l'observation en sera ramenée aux points essentiels)

Il s'agit d'un homme d'une trentaine d'années entré à l'hôpital civil de Fort-de-France le 1er septembre avec un syndrome hémorragique général (hémorragies gingivales, mélénas, hématémèses, hématuries, épistaxis). Le malade est mort 6 jours après son entrée à l'hôpital. Le subictère est survenu tardivement. La fièvre a oscillé entre 38° et 39°.

Considérations bactériologiques.

L'étiologie spirochétienne de ces deux affections fut affirmée par la présence de spirochètes dans les urines pour le premier malade, dans le foie pour le second.

Dans le premier cas, le spirochète a pu être bien étudié à l'ultramicroscope. Il est peu mobile, est animé de mouvements lents ; les ondulations sont peu marquées ; le nombre de spires est d'environ une vingtaine ; les formes en C ou en S classiquement décrites sont peu nombreuses ; ses extrémités sont presque toujours recourbées.

Après coloration par le FONTANA-TRIBONDEAU, les spirochètes apparaissent très imprégnés par le colorant argentique ; leur longueur varie de 6 à 11 μ, quelques-uns atteignant jusqu'à 18 μ.

Dans le deuxième cas, la coloration par l'argent permet d'observer des spirochètes semblables, mais les formes longues manquent.

On est donc en présence de leptospires ressemblant morphologiquement à *Leptospira ictero-hemorragiæ*.

Inoculation au cobaye.

Le 2 septembre, deux cobayes (n° 34 et 35) sont inoculés par voie péritonéale à l'aide de 1 cm^3 du culot de centrifugation des urines contenant d'assez nombreux spirochètes.

Le cobaye n° 35 est sacrifié le huitième jour, alors qu'il présentait depuis la veille une fièvre au-dessus de 40°. Il n'avait pas présenté d'ictère, il n'y avait eu aucune hémorragie. A l'autopsie, on trouve des suffusions hémorragiques au point d'inoculation, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi abdominale, dans les muscles ; le rein, la rate et le foie sont très congestionnés, mais il n'est pas possible de mettre en évidence des spirochètes dans les frottis de ces organes. La vessie contient une urine non hémorragine, non hémoglobinurique.

10 tubes contenant du sérum de lapin au 1/5 dans de l'eau physiologique sous huile de vaseline sont ensemencés avec le sang du

cœur. Ces tubes, contrôlés pendant 25 jours, sont restés stériles (étuve à 35°).

10 ensemencements dans le même milieu sont pratiqués avec des fragments de foie et sont presque tous très rapidement souillés. Deux seulement restent stériles et l'un d'eux montre le sixième jour la présence de spirochètes qui ne se développent pas par un deuxième passage, malgré les nombreux ensemencements pratiqués les jours suivants.

L'inoculation du broyage du foie, du rein, de la rate et du poumon du cobaye n° 35, pratiquée à deux cobayes n°s 36 et 37, reste négative, rien d'anormal n'ayant été relevé chez eux après plus d'un mois d'observation.

Le cobaye n° 34, après trois jours de fièvre, les 7, 8 et 9e jours après l'inoculation, a guéri, réalisant une courbe thermique comparable à celles présentées par les mêmes animaux inoculés avec le *Leptospire Kleber* isolé par Vaucel à Hanoï.

Considérations épidémiologiques.

Pour le premier malade, nous avons pu obtenir des renseignements suffisamment précis. Depuis un mois et demi, il habitait le Morne-Rouge à une trentaine de kilomètres au Nord de Fort-de-France. C'est donc très probablement dans cette localité qu'il a contracté le mal. Cependant, à l'intérieur de la maison où il habitait, il n'a pas été constaté la présence de rats. Par contre, à plusieurs reprises, ces rongeurs ont été aperçus nombreux dans le jardin où avait coutume de jouer le petit malade. Il est donc probable que la contamination a dû se faire par ces rats venant souiller par leurs excréments ou par leurs urines les endroits où jouait l'enfant.

Aucun membre de la famille, aucun autre voisin n'ont été atteints et cela peut s'expliquer par la fragilité du spirochète dans le milieu extérieur.

Nous avons pu obtenir peu de renseignements pour notre deuxième malade, mais, dans le quartier populeux de Fort-de-France où il habitait, les rats pullulent.

Il faut noter que, quelques jours avant l'entrée de ce malade à l'hôpital, un hospitalisé du même service avait présenté la même symptomatologie clinique. Mais — suivant une coutume du pays — la famille, le voyant très mal, s'était empressée de le transporter chez lui et il n'a pu être retrouvé.

Aussi bien, un Médecin local nous a-t-il signalé avoir soigné deux cas d'ictère infectieux dans le courant du mois d'août.

Considérations cliniques.

Les auteurs considèrent qu'on peut ramener à trois types cliniques les affections relevant des leptospires :

a) une forme grave avec ictère et hémorragie (maladie de WEIL) ;

b) une forme se rapprochant de la bilieuse hémoglobinurique ;

c) une forme légère, sans ictère ni hémorragie, ressemblant à la dengue.

Or, il est excessivement intéressant de souligner que, si les deux premières formes ont pu être identifiées chez nos deux malades par la découverte du spirochète, il a existé, simultanément à ces deux cas, à la Martinique, de très nombreux cas d'une affection denguiforme. Les malades qui en étaient atteints étaient surtout des métropolitains et présentaient les signes cliniques suivants : début brusque ; courbature générale très accentuée ; très violente céphalée ; température montant rapidement à 39-40° ; insomnie ; quelquefois nausées et vomissements ; éruption survenant 2 ou 3 jours après le début et se caractérisant par l'exanthème classique de la dengue diffus, s'étendant en particulier sur le dos et le thorax, se terminant souvent par une desquamation. La maladie dure de trois à sept jours ; la convalescence s'accompagne d'asthénie et de paresse intellectuelle.

Cette épidémie denguiforme était à son déclin lorsque notre attention a été attirée vers l'étiologie spirochétienne et c'est seulement sur deux malades que nous avons recherché, en vain, dans les urines et dans le sang, des leptospires.

Quoiqu'il en soit, il n'est pas impossible de penser qu'il s'agisse là d'une forme légère de leptospirose.

Des recherches ultérieures d'agglutination que nous nous proposons d'entreprendre viendront confirmer ou infirmer cette hypothèse.

Conclusions.

1. — La découverte de spirochètes, morphologiquement semblables à *Leptospira ictero-hemorragiæ*, d'une part dans les urines d'un malade présentant un syndrome bilieux hémoglobinurique, d'autre part dans les frottis de foie d'un malade décédé après avoir présenté un syndrome ictéro-hémorragique, permet d'affirmer l'existence, à la Martinique, d'affections relevant des leptospiroses.

2. — Simultanément à ces deux cas authentifiés, ont éclaté à la Martinique (août-septembre 1938) un second cas ictéro-hémorragique, deux cas d'ictère infectieux et de nombreux cas d'une affection

denguiforme. Ces faits laissent supposer l'éclosion d'une bouffée épidémique de leptospirose.

3. — L'inoculation intra-péritonéale au cobaye des spirochètes contenus dans les urines du malade à syndrome bilieux hémoglobinurique produit chez cet animal une affection bénigne, non ictérigène, non hématurique ou hémoglobinurique, se caractérisant par une simple poussée thermique aux 7, 8 et 9[e] jours.

Institut d'Hygiène et de Microbiologie de la Martinique.

ENTAMŒBA DYSENTERIÆ ET ÉMÉTINE *IN VITRO*

Essais d'Emétine. Résistance provoquée.

Par H. BONNIN et R. ARETAS

Nous avons recherché si les amibes dysentériques pouvaient *in vitro* devenir résistantes à l'émétine et dans quelle mesure.

Souches utilisées : S (souche autochtone de laboratoire) ; M_{IV} (souche marocaine, due à l'obligeance de M. Deschiens).

Procédé de culture : sérum coagulé (milieu pour bacilles diphtériques, privé de son eau de condensation) + liquide albumineux (sérum de cheval I, Ringer VI) + amidon. Des échecs peuvent provenir d'un pH trop faible du sérum coagulé.

Addition du chlorhydrate d'émétine : Aux cultures est ajouté 1 cm^3 de solutions de chlorhydrate d'émétine en solutions de plus en plus fortes, le taux définitif de la solution est établi en tenant compte des 2 cm^3 de liquide de couverture, donc en estimant trois fois plus faible la solution de chlorhydrate d'émétine en contact avec les amibes.

Il va de soi que les résultats ne sont pas très mathématiquement exacts ; ils doivent de plus être variables avec le milieu dans lequel sont en présence les facteurs de prolifération (milieu) et de destruction (émétine et milieu lui-même) ; enfin, ils varient avec les souches d'amibes. Les résultats doivent donc être pris dans les conditions de l'expérience et avec leur relativité, pour leur tendance.

I. — Détermination de la résistance à l'émétine des souches d'*E. dysenteriæ* employées.

a) Les deux souches sont tuées en moins d'une heure dans une solution de chlorhydrate d'émétine égale ou inférieure à 1/15.000 (addition de 1 cm^3 à 1/5.000).

b) Recherche de la dose de chlorhydrate d'émétine à laquelle les amibes résistent après 24 heures de contact.

Taux de la solution de Chl. d'émétine	1/300	1/7.500	1/15.000	1/30.000	1/45.000	1/90.000	1/150.000	1/225.000
Souches	SM_{IV}	SM	SM	SM	SM	SM	SM	SM
Durée du contact : 1 h.	00	00	00	++	++	++	++	++
Durée du contact : 2 h.	00	00	0±	±±	±+	±+	++	++
Durée du contact : 4 h.	00	00	00	++	±+	++	++	++
Durée du contact : 24 h.	00	00	00	00	00	00	±+	++

± = amibes vivantes moins nombreuses, de taille réduite, émettant peu ou pas de pseudopodes.

Comme on pouvait le prévoir, la survie est fonction à la fois du taux de solution de l'émétine et du temps, à partir de la dose généralement tolérée (1/15.000). La sensibilité de la souche S se montre plus grande que celle de la souche M_{IV}.

II. — Essai pour rendre résistantes à l'émétine *in vitro* deux souches S et Maroc IV d'*E. dysenteriæ*.

A. *Accoutumance lente.* — Un cm³ d'une solution déterminée de chlorhydrate d'émétine est ajouté à une culture florissante de 3 ou 4 jours.

Après 24 heures de contact, on vérifie la présence d'amibes vivantes. Dans l'affirmative, 1/10 de cm³ (1) prélevé au centre de la surface de l'amidon est transporté dans deux milieux neufs ; deux, pour éviter autant que possible les interruptions provoquées par des accidents de culture.

(1) Nous avons cherché à dénombrer les amibes dans les cultures, parce que leur nombre est variable avec chaque tube, avec l'âge de la culture et parce que la numération est utile pour donner le nombre d'amibes ensemencées. Deschiens a donné un procédé (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 121, p. 327). A vrai dire il n'y a guère de moyen exact. Agiter le tube et compter à la cellule de Nageotte serait le meilleur, si la quantité de liquide de couverture était constante, encore l'amidon gêne et puis la culture est perdue. Avant le réensemencement on peut avoir une idée de la quantité ensemencée en faisant un prélèvement au centre de la culture, au milieu du dièdre, là où a été fait l'ensemencement ; 8 à 10 amibes par champ (oc. 11, obj. 7) correspondent à peu près à 15 à 18.000 amibes par 50 cm³. Cette densité est à peu près constante au même lieu, dans des conditions normales de culture, dans des cultures de même âge, *pour une même souche* : dans ces conditions S donne 8 à 10 amibes par champ, M_{IV} en donne 5 à 6.

Trois jours après on traite par l'émétine le tube contenant le plus d'amibes, les plus vivaces et le moins de bactéries.

24 heures après, on vérifie la présence d'amibes vivantes, etc...

Chaque traitement est répété 3 fois au même taux d'émétine avant de passer à une solution plus forte.

Ainsi : partis le 23 janvier de 3 cultures neuves de la souche S, mises en contact avec du chlorhydrate d'émétine, respectivement à 1/1.800.000, 1/900.000 et 1/450.000 (cette dernière série tôt interrompue dans sa continuité), nous sommes arrivés le 3 avril, après 15 triples passages pour chaque lignée : à 1/1.800.000, 1/900.000, 1/450.000, 1/300.000, 1/225.000, 1/150.000, 1/90.000, 1/60.000, 1/45.000, 1/30.000, 1/15.000, 1/7.500, 1/3.000, 1/1.500, à une concentration de chlorhydrate d'émétine à 1/1.500.

Il fut impossible d'aller au delà ; à ce taux, bien que les amibes dans ce milieu soient vivantes et persistent, elles ne poussent jamais si on les réensemence sur milieu neuf.

Avec la souche M_{IV} on atteint de la même façon le taux limite 1/7.500.

B. — Accoutumance rapide

Partant d'une souche neuve, mise en présence d'une solution d'émétine à 1/450.000, les repiquages successifs ne sont traités qu'une fois par chaque concentration d'émétine.

On est arrivé avec la souche S, du 10 avril au 28 mai, après passage du taux de concentration 1/450.000, au même taux de 1/1.500, avec présence d'amibes vivantes ne poussant pas quand on les repique.

De même, pour la souche M_{IV}, le même taux de 1/7.500, par une accoutumance lente, a été le dernier toléré.

III. — Modification des amibes dans les cultures additionnées de chlorhydrate d'émétine.

A mesure que le taux de chlorhydrate d'émétine augmente, les cultures sont plus lentes, les amibes plus petites et moins mobiles.

a) *Evolution et durée de la culture.* — Les premières cultures (solutions faibles) ne modifient en rien les amibes et leurs cultures. En cours de route il faut prendre garde aux appauvrissements dus à la pullulation bactérienne : quelques gouttes de trypaflavine à 1/100.000 ou plutôt le passage des souches à la glacière à + 5° pendant 6 heures, tous les 2 jours, comme l'a indiqué Deschiens,

diminue l'exubérance bactérienne sans modifier apparemment les amibes autrement qu'en leur permettant de repartir.

Au taux de 1/90.000, la culture se fait très lentement, même sans excès de bactéries; pas d'amibes le 3e ni le 4e jour. Pas d'images de division. Ce n'est qu'au bout de 6 à 7 jours que l'on trouve de petites amibes, rondes, émettant quelques fins pseudopodes; il n'y en a pas plus de 3 à 4 par champ, en opérant les prélèvements de la façon uniforme ci-dessus. Au bout de 8 jours, le nombre et l'aspect des amibes est normal. C'est alors qu'elles sont traitées par la dose supérieure d'émétine.

Au delà de ce taux : 1/90.000 à 1/60.000, les cultures évoluent dans les mêmes temps qu'une culture sans émétine, mais les amibes sont plus petites, moins mobiles.

A partir de 1/15.000 la culture redevient lente et difficile.

A partir de 1/6.000 à 1/3.000, beaucoup de réensemencements échouent. Il y a donc un retard de division d'abord réparable, puis irréparable, enfin, toutes les fonctions vitales sont atteintes.

b) *Morphologie des amibes.* — Dès le taux de 1/225.000, si on examine après une heure de contact, on trouve les amibes arrondies, de taille normale (17 à 20 μ), mais elles n'émettent pas de pseudopodes, elles contiennent quelques inclusions d'amidon et peuvent, au 3e jour, donner des images de division.

A partir de 1/90.000, la taille de l'amibe est réduite à 15 ou 14 μ; elle recommence à émettre quelques pseudopodes 24 heures après le contact. Trois jours après avoir été repiquée en milieu neuf, elle a repris sa taille et sa mobilité.

A partir de 1/15.000, l'amibe est globuleuse, contient une assez grande quantité d'amidon, mais n'émet que de très rares pseudopodes. Après repiquage, on obtient des amibes mobiles et vivaces, mais de taille inférieure à celle des amibes cultivées sans émétine (15 à 16 μ au plus).

De 1/6.000 à 1/3.000, les amibes ont l'aspect général des kystes : taille 8 à 10 μ, un ou deux grains petits d'amidon, immobilité complète, beaucoup d'insuccès dans les repiquages. Quand le réensemencement réussit, les amibes demeurent petites, mais un examen attentif montre qu'elles émettent des pseudopodes très fins en forme de petites vrilles arrondies très réfringentes, émises et rentrées très rapidement.

A 1/1.500 (souche S), les amibes sont encore vivantes, leur aspect est celui d'une vacuole réfringente sans noyau visible, les inclusions sont rares, les pseudopodes nuls ou minuscules, elles n'ont jamais repoussé après repiquage.

Remarque. — Des amibes accoutumées progressivement jusqu'à

un taux d'émétine un peu plus faible que celui toléré, peuvent être repiquées.

Des amibes neuves, exposées d'emblée à un taux un peu plus faible que celui toléré, ne peuvent être repiquées.

Peut-on parler d'une résistance acquise ?

1) Quel que soit le taux d'émétine auquel elles aient été exposées, sauf pour les taux les plus élevés (1/6.000 à 1/3.000) dont les cultures ne se réensemencent que peu ou point, les amibes reprennent, après quelques passages sur milieux purs, leurs caractères normaux.

2) Des amibes (souche L) ayant atteint et résisté à une solution d'émétine de 1/3.000 ont été passées dix fois sur milieux neufs ; après ces dix passages, elles supportent d'emblée le contact avec une solution d'émétine à 1/60.000 alors que 1/90.000 tuerait la souche, mais 1/3.000 les détruit.

On peut donc dire qu'il y a une accoutumance qui s'établit par le contact des amibes avec des solutions progressivement élevées, et qu'il reste bien quelque chose de cette accoutumance, puisqu'après dix passages, restauration de l'évolution des cultures et des aspects de l'amibe, la « résistance » des amibes est un peu plus grande que celle d'amibes neuves.

Des essais d'inoculations au chaton d'abord entrepris ont été abandonnés devant l'irrégularité des résultats obtenus déjà dans l'épreuve des souches S et M_{IV} *pures*.

Conclusions

La résistance à l'action de l'émétine *in vitro* est variable avec les souches d'amibes dysentériques.

On l'augmente aisément en accoutumant les amibes à des solutions croissantes de chlorhydrate d'émétine.

Cette accoutumance ne va pas sans modifications importantes de la morphologie et de la vitalité des amibes.

Ces modifications de morphologie et de vitalité des amibes disparaissent par passages sur milieux sans émétine, du moins quand le taux d'émétine n'a pas été trop élevé.

Il semble qu'il demeure chez de telles amibes une fragilité moindre, une « résistance » plus grande à l'émétine, mais très légères.

Discussion.

R. Deschiens. — Les observations de MM. Bonnin et Aretas sur le comportement des cultures d'amibes dysentériques vis-à-vis de

l'émétine confirment les travaux de C. Dobell et de ses collaborateurs.

La communication de MM. Bonnin et Aretas montre, en outre, que la résistance ou la sensibilité des amibes dysentériques à l'émétine varie suivant la souche d'amibes utilisée. Il est possible que l'origine et l'âge de la souche, l'âge de la culture et la sorte d'émétine utilisée interviennent dans ce comportement.

NOTE SUR UNE TECHNIQUE NOUVELLE DE MÉLANOFLOCULATION EN ÉCHELLE

Par G. SICAULT et A. MESSERLIN

En l'absence d'un photomètre, que tous les laboratoires ne possèdent pas, ni la technique de Henry, ni la technique de Villain, ni celle de Trensz, ne permettent de mesurer l'intensité de la floculation. Il en est de même de la réaction en eau distillée de Chorine, avec ou sans indicateur, qui précipite les euglobulines du sérum, permet une lecture photométrique, mais ne traduit pas une floculation vraie, comme l'a montré Trensz.

Les résultats que l'on peut interpréter à la lecture directe de la réaction sont traduits, dans les techniques de Henry et de Villain, par : réaction fortement positive +++, moyennement positive ++, faiblement positive +, douteuse ou négative. Or, il est souvent difficile d'interpréter un résultat positif comme faiblement, moyennement ou fortement positif, et même, cette interprétation faite, il n'est possible d'obtenir que des résultats grossièrement approximatifs.

Nous avons pensé qu'il serait possible de préciser la réaction en créant des échelles de dilution, soit pour le réactif, soit pour le sérum à examiner.

C'est ainsi que nous avons essayé la réaction de Villain en employant, toutes choses égales d'ailleurs du côté sérique, des dilutions de mélanine allant de 1/3 jusqu'à 1/200 et nous avons obtenu des floculations visibles nettement à la loupe au taux de 1/100.

Mais si la dilution réactif est capable de prouver une très grande instabilité sérique, une aptitude des euglobulines à se combiner à des portions même infimes de mélanine soluble, elle ne permet guère de mesurer la quantité d'euglobuline sérique. Seules les dilutions successives de sérum permettent d'apprécier le point limite à partir duquel le phénomène n'est plus perceptible. C'est dans ce

sens surtout qu'ont porté nos recherches, et nous avons essayé de voir jusqu'à quelle dilution il était possible de pousser la réaction.

Dans la technique de VILLAIN, on emploie la dilution sérique au 1/10. Nous avons effectué la réaction avec les échelles suivantes : 1/3, 1/10, 1/20, 1/50, 1/100, 1/200, 1/400. On pourrait reprocher, *a priori*, à des dilutions sériques aussi grandes, de favoriser le déséquilibre protéique et de permettre une surfloculation, si nous n'opérions en solution saline à 9/1.000 Nh4Cl, solution qui, d'après VILLAIN et TRENSZ, est la moins favorable à la surfloculence.

Nous gardons, dans le tube témoin des dilutions sériques, la solution de Nh4Cl à 4,5/1.000 au pH 6 à 6,2. Dans ces conditions, malgré l'existence d'une floculation nette dans les tubes de réaction, parfois jusqu'à la dilution de 1/400, nous n'avons jamais observé de phénomène de surfloculence dans le tube témoin de dilution sérum.

On arrive ainsi à obtenir des résultats qui se traduisent, non plus par des adjectifs forcément imprécis, mais par des chiffres, et qui, dès lors, permettent la traduction graphique des phénomènes sérologiques, ceci en l'absence de tout appareillage photométrique.

Cette technique pourra peut-être être utilisée dans les cas suivants :

— Etudes expérimentales où il est nécessaire de traduire les élévations des euglobulines sériques.

— Thérapeutique du paludisme où on pourra déceler, sous l'influence du traitement, les modifications apportées à la mélanofloculation, et tracer ainsi un graphique sérologique.

La réaction. — Le matériel nécessaire est celui indiqué par VILLAIN :

— Solution Nh4Cl à 4,5/1.000 au pH 7, pour dilution antigène.

— Solution Nh4Cl à 9/1.000 au pH 7, pour dilution sérique (réaction sérum, antigène).

— Solution Nh4Cl à 4,5/1.000 au pH 6, pour dilution sérique témoin.

— Tubes à hémolyse, pipettes, etc., ou mieux tubes de 7 mm. tels ceux que nous employons pour la microréaction dont la technique a été donnée ici en juillet 1937.

On procède comme dans la technique habituelle, avec cette différence que, pour chaque malade, sept dilutions sériques seront faites, comportant chacune un témoin dilution sérum. Pour chaque série de réactions, un témoin dilution antigène sera également effectué.

Nous disposons les tubes sur trois rangées. De cette manière, dans la première rangée comportant sept tubes, nous ferons les dilutions sériques suivantes : sérum pur, 1/3, 1/10, 1/20, 1/50, 1/100, 1/200, 1/400.

Dans chacun des tubes réactions de la deuxième rangée, on mettra neuf gouttes de dilution antigène à 1/5 (mélanine soluble ; 1 cm^3 pour solution de Nh4Cl 4 cm^3). On ajoutera ensuite, dans les tubes 1, 2, 3, deux gouttes des dilutions des tubes correspondants 1, 2, 3, de la 1re rangée, etc...

Dans la troisième rangée de tubes seront les témoins de la dilution du sérum (même procédé que pour la rangée n° 1 en remplaçant la solution Nh4Cl à 9/1.000 par une solution à 4,5/1.000 pH 6).

Enfin, un seul tube dilution antigène servira pour l'ensemble des réactions faites.

Dès lors, la lecture sera très facile : un épais culot brun, dans les cas de réaction positive se manifestera au bout de trois heures dans les tubes réactions, pour des dilutions sériques au 1/3 et au 1/10. Ce culot deviendra faible mais la floculation sera observée dans les dilutions successives, à des taux qui varieront selon les cas. Ne seront considérées comme positives que les réactions ne s'accompagnant pas de phénomènes de floculation dans les tubes témoins dilution sérique.

Technique de la mélanofloculation en échelle

Préparation.

Première série de tubes (dilution sérum).
Mettre dans un premier temps :
— 1er tube : 2 gouttes Nh4Cl, 9/1.000, pH 7,0.
— 2e » : 9 » »
— 3e » : 2 » »
— 4e » : 4 » »
— 5e » : 9 » »
— 6e » : 9 » »
— 7e » : 3 » »

Deuxième série de tubes (Réaction).
Mélanine artificielle diluée (10 gouttes) dans les tubes de 1 à 7.

Troisième série de tubes (Témoin dilution sérum).
Du 1er au 7e tube, mêmes quantités de Nh4Cl en employant le taux de 4,5/1.000 au pH 6,0 à 6,2.

Dilution sérum.

Mettre dans les tubes de la première rangée :
— 1er tube : 1 goutte sérum.
— 2e » : 1 » »
— 3e » : 2 » dilution du tube 2.
— 4e » : 1 » » ».
— 5e » : 1 » » ».
— 6e » : 1 » » 3.
— 7e » : 3 » » 6.

Pour les tubes de la 3e rangée, procéder exactement comme pour les tubes de la 1re rangée.

Réaction.

Prendre ensuite 2 gouttes de chaque dilution sérum de la 1re rangée et les mettre dans chacun des tubes réactions correspondant de la 2e rangée, de telle manière que :

— dans le tube 1 de la 2e rangée se trouvent 2 gouttes dilution du tube 1 de la 1re rangée.

— dans le tube 5 de la 2e rangée se trouvent 2 gouttes dilution du tube 5 de la 1re rangée.

Agiter chacun des tubes réaction.

Lecture.

On lira les résultats 3 heures après la mise en contact :

— tube 1 : dilution au 1/3.
— » 2 : » 1/10.
— » 3 : » 1/20.
— » 4 : » 1/50.
— » 5 : » 1/100.
— » 6 : » 1/200.
— » 7 : » 1/400.

Service antipaludique du Maroc.

Discussion.

M. Chorine. — Il existe déjà de multiples modifications de la réaction de Henry et le nombre ne cesse d'en croître chaque année. Toutes ces variantes découlent du fait que la réaction est déclanchée par l'eau distillée. La floculation peu ou pas apparente est rendue plus visible, et parfois légèrement modifiée, par addition de différentes substances qui sont comparables à des indicateurs. La nature et les modes de préparation de ces indicateurs peuvent varier à l'infini, d'où les nombreuses techniques de la réaction.

Celle que proposent MM. Sicault et Messerlin pour évaluer l'intensité de la réaction de Henry ne manque pas d'intérêt. Cependant, il nous paraît utile de formuler quelques précisions à ce sujet. A propos d'une autre question touchant à la réaction de Henry nous avons eu, comme les auteurs précités, l'occasion d'employer des doses variables de sérum. Il ressort de ces expériences que tous les sérums normaux et pathologiques, sans exception, floculent avec « la mélanine colloïdale » de Villain et Dupoux et celle de Trensz quand ils sont utilisés à dose convenable pour chacun. La quantité est plus grande pour les sérums instables qui floculent déjà à des dilutions de 1 pour 2 ou 1 pour 3 alors que les sérums normaux ne donnent une réponse positive qu'à des dilutions de 1 pour 20 ou même 1 pour 40 ; il existe évidemment tous les stades intermédiaires entre ces deux extrêmes. On peut en conclure

que, devant la réaction de HENRY, les sérums ne diffèrent qu'en raison de la quantité qui est capable de provoquer la floculation de la mélanine. Ce qui me paraît intéressant dans la technique de MM. SICAULT et MESSERLIN, c'est la détermination de la limite supérieure de la réaction, autrement dit de la quantité maxima du sérum qui donne encore une floculation parce que cette épreuve indique le degré d'instabilité du sérum. Au contraire, la dose minima capable de produire la floculation de la mélanine a une signification moins précise. Dans la note que nous allons présenter nous donnerons brièvement les raisons de ces observations.

LA RÉACTION DE HENRY N'EST DUE QU'A DES MODIFICATIONS QUANTITATIVES DANS LE SÉRUM

Par V. CHORINE

Nous avons vu que la précipitation de la mélanine dans la réaction de HENRY est déclanchée par l'eau distillée. En utilisant la mélanine en grains, l'identité des deux réactions — la floculation dans l'eau distillée pure ou en présence de la mélanine — a été facile à démontrer. L'emploi des indicateurs colloïdaux, si répandu à présent, obscurcit nos idées sur la nature de la mélanofloculation en raison des réactions secondaires dues à l'état physique de l'indicateur. Cependant il est impossible de reconnaître à la mélanine solubilisée, pas plus qu'à la mélanine en grains, la propriété de floculer spécifiquement en présence des sérums paludéens. Les expériences suivantes sont en désaccord avec l'opinion que la réaction repose sur les variations qualitatives du sérum au cours du paludisme. Nous admettons certainement l'existence de ces modifications qualitatives, seulement elles n'entrent pas en jeu dans la réaction car tous les sérums normaux ou pathologiques floculent en présence de la mélanine dans des conditions déterminées. Nous avons vu ailleurs quelle relation existe entre les protéides sériques et la stabilité du sérum dans l'eau distillée.

Influence de la quantité de sérum sur la floculation. — Dans ces expériences nous avons utilisé la solution de « mélanine colloïdale », soit celle de TRENSZ, soit celle de VILLAIN et DUPOUX, soit enfin la mélanine soluble de HENRY préparée à partir de protéides sériques, avec des résultats sensiblement identiques. Comme concentration de ces substances nous avons utilisé celle qu'on emploie en clinique, et comme solvant de la mélanine le chlorure d'ammonium à 3 o/oo.

On prépare deux séries de 6 tubes à hémolyse pour chaque sérum, 6 contenant 1 cm^3 de la dilution de mélanine, 6 autres 1 cm^3 de chlorure d'ammonium à 3 o/oo. Dans chacun de ces tubes on introduit des quantités décroissantes de sérum : dans le tube n° 1, o cm^3 5; dans le tube n° 2, o cm^3 4, etc. jusqu'à o cm^3 o5. Voici les résultats obtenus avec un échantillon de la mélanine de Trensz pour les divers sérums.

Quantité de sérum	Sérum n° 1	Sérum n° 2	Sérum n° 3	Sérum n° 4	Sérum n° 5	Sérum n° 6	Sérum n° 7
o cm^3 5 .	54	52	46	15	15	12	0
o cm^3 4 .	68	67	58	23	18	15	0
o cm^3 3 .	79	94	78	36	20	20	0
o cm^3 2 .	100	138	122	68	32	20	6
o cm^3 1 .	121	138	165	140	102	75	30
o cm^3 o5 .	148	175	189	165	176	133	120

Les sérums n°s 1, 2 et 3 sont des sérums paludéens qui répondent positivement à la réaction de Henry. Les sérums n°s 4 et 5 sont douteux, le sérum n° 6 est un sérum humain normal. Le sérum n° 7 est un sérum de lapin.

Les chiffres indiquent le degré photométrique de la réaction calculé d'après la technique de Trensz.

En présence de mélanine on constate que les sérums paludéens floculent déjà à la dose de o cm^3 5 ou o cm^3 4 tandis que les sérums normaux ne commencent à floculer que lorsque la dose de sérum descend à un taux beaucoup plus faible, o cm^3 1 ou même moins. Les sérums douteux donnent des résultats intermédiaires. Rappelons encore que les sérums paludéens floculent dans l'eau distillée quand ils sont dilués à 1 p. 5 ou à 1 p. 10; les sérums normaux plus stables ne floculent qu'étant beaucoup plus dilués : par exemple à 1 p. 20 ou parfois même à 1 p. 50. Le parallélisme des deux phénomènes est complet.

Dans ces expériences on amène les euglobulines à un état instable par dilution du sérum dans des solutions hypotoniques de chlorure d'ammonium. Comme nous l'avons vu ailleurs cette instabilité commence à se manifester d'autant plus rapidement que le rapport protéides insolubles/protéides totaux dans le sérum est plus grand. La floculation est déclanchée par addition de mélanine colloïdale.

Action de la concentration en ions d'hydrogène. — Un autre procédé très simple pour amener les euglobulines à l'état d'instabilité consiste à abaisser le pH du sérum au voisinage du point isoélectrique des globulines. Quand on acidifie n'importe quel sérum (1) par l'acide chlorhydrique, il flocule avec la mélanine

(1) Il est préférable d'employer des sérums frais de 24 ou 48 heures, qui ne se troublent pas par addition d'acide à ces dilutions.

dans une zone déterminée. Si l'on ajoute plus d'acide, la floculation cesse. Voici les résultats que nous avons obtenus par la méthode de TRENSZ pour les sérums humains et ceux de divers animaux, acidifiés avec HCl N/2.

	Sérums de					
	homme	homme	cheval	lapin	canard	homme
	—	—	—	—	—	—
Sérum seul . . .	44	102	14	1	97	34
Sérum + 0,05 de HCl par cm³ . .	17	180	116	30	130	230
Sérum + 0,10 de HCl par cm³ . .	292	290	221	148	274	296
Sérum + 0,15 de HCl par cm³ . .	6	7	3	0	0	2

Le pH du mélange de 0 cm³, 25 de sérum et de 1 cm³ de chlorure d'ammonium à 3 0/00, est de 7,46. Quand le sérum est additionné de 0 cm³, 05 d'HCl N/2 par centimètre cube, le pH de ce mélange avec le chlorure d'ammonium, comme précédemment exécuté, passe à 6,51. Avec 0 cm³ 10 d'acide chlorhydrique N/2, on a pH : 5,45. Avec 0,15 d'HCl N/2, on a pH = 4,25.

La cessation de la floculation à des pH plus bas que 5,0 s'explique par le fait qu'une fois le point isoélectrique des euglobulines dépassé, la charge électrique de celles-ci change de signe et l'attraction de la mélanine par les euglobulines cesse. A des pH encore plus bas, la mélanine précipite toute seule.

Nous avons soumis à ces deux épreuves plusieurs dizaines de sérums tant de l'homme que de divers animaux : cheval, lapin, cobaye, poule, canard, et les résultats obtenus se sont montrés toujours identiques. Ce qui importe, c'est le degré de la dilution ou la concentration en ions hydrogène du sérum ; les valeurs trouvées varient d'ailleurs d'un sérum à l'autre.

CONCLUSION

Les euglobulines paludéennes ne possèdent pas une affinité spécifique pour la mélanine ; tous les sérums, humains ou animaux couramment employés au laboratoire, floculent en présence de mélanine. Ce qui varie d'un sérum à l'autre, ce sont les moyens employés pour amener les euglobulines de ceux-ci à l'état instable.

SYNDROME DOULOUREUX ABDOMINAL PALUSTRE

Par CARROT et G. FABIANI

Les syndromes douloureux abdominaux d'origine palustre sont assez fréquents dans les pays d'endémie malarique. Ils posent toujours cependant des problèmes diagnostiques difficiles. Leur pathogénie aussi est encore bien incertaine, et la discussion du substratum anatomique de ces douleurs et des mécanismes qui les provoquent n'est pas close. C'est ce qui nous a engagés à rapporter une observation où la comparaison des phénomènes douloureux et des lésions découvertes à l'autopsie permet des déductions intéressantes.

Observation. — Indigène algérien, âgé de 21 ans, entre à l'hôpital militaire Maillot (Alger) le 3 septembre 1936. Il est évacué du Camp de Boghar, parce qu'il présente une température élevée et des douleurs abdominales.

Les *antécédents* sont intéressants. C'est un ancien paludéen qui a présenté des accès fébriles depuis longtemps. Et surtout il a été hospitalisé trois mois plus tôt dans le service de chirurgie du même hôpital pour « appendicite ». Il avait alors des douleurs abdominales, des vomissements, de la diarrhée et une température à 39°1. L'examen avait montré une contracture nette de la région appendiculaire. Mais, à l'intervention, l'appendice apparut sensiblement normal.

L'épisode qui provoque l'entrée à l'hôpital a débuté le 31 août par l'apparition de douleurs abdominales, de diarrhée, de vomissements et de fièvre.

L'*examen* montre un malade présentant une température à 39°5 et se plaignant de douleurs diffuses dans l'abdomen ; l'état général est peu atteint. La palpation du ventre précise le siège maximum de la douleur dans la région épigastrique et sous-hépatique, révèle une défense légère de la paroi dans cette zone, et fait sentir une grosse rate débordant le rebord costal de deux travers de doigts. La diarrhée est abondante.

L'hémoculture est négative. Le frottis de sang montre la présence de schizontes jeunes de *Plasmodium præcox* ; on ne voit pas de corps en croissant.

Le lendemain on commence un *traitement* par la quinacrine : 3 comprimés de 0 g. 10. La température descend, les signes fonctionnels s'améliorent.

Mais le 8 septembre, la température remonte, l'état général s'altère nettement, la tension artérielle est basse (8-5), le malade a des vomissements bilieux et un ictère franc apparaît. Le ventre est très douloureux et on sent une contracture très marquée au niveau de la région épigastrique. La diarrhée persiste. Les urines sont peu abondantes, foncées, renferment de l'albumine, des pigments et des sels biliaires, mais ne contiennent pas de sang. L'azotémie qui est, le matin, à 0 g. 70, passe

dans la soirée à 0,95. Le dosage du chlore sanguin montre : Cl. globulaire : 3 g. 51 ; Cl. plasmatique : 4,52. L'examen du sang montre un parasitisme intense des globules.

On cesse immédiatement la quinacrine et on institue un traitement par la quinine (1 g. 20 intramusculaire et 0 g. 40 intraveineuse). On injecte aussi des tonicardiaques : ouabaïne, caféine, huile camphrée. Malgré ce traitement, les signes s'aggravent et le malade meurt le 9 septembre.

Autopsie. — 1° L'autopsie montra des lésions banales du paludisme :

— le foie gros, d'aspect bronzé à la coupe ; la vésicule biliaire apparaissait normale ;

— la rate grosse, pesant 900 g., molle, diffluente.

2° Mais surtout elle révéla la présence de petites hémorragies sous-péritonéales. Il s'agissait de petites taches hémorragiques apparaissant sous la séreuse soit isolées, soit rapprochées et groupées, formant ainsi des placards ecchymotiques grossièrement circulaires, de plusieurs centimètres de diamètre.

Leur topographie était particulièrement intéressante : ces hémorragies se trouvaient presque exclusivement dans la partie supérieure de l'abdomen ; il n'y avait que quelques rares taches au-dessous du mésentère commun ; la plupart des hémorragies se trouvaient soit dans l'étage sus-mésocôlique de l'abdomen (principalement dans l'arrière-cavité des épiploons), soit immédiatement au-dessous du mésocôlon, tout près de la racine du mésentère et du trajet de l'artère grande mésentérique.

3° L'examen de l'abdomen montrait encore la présence de ganglions mésentériques légèrement augmentés de volume.

4° Enfin, constatation négative qui a son importance : il n'y avait pas de périviscérite. A noter seulement une adhérence de l'épiploon à la paroi près du cæcum (cicatrice d'appendicectomie) et une adhérence de la rate au péritoine pariétal postérieur. Mais pas de déformations, ni d'adhérences au niveau de l'estomac, du duodénum, du hile hépatique, de la région cœliaque.

Une telle observation suggère plusieurs commentaires :

1° Ce malade est mort avec un *syndrome d'ictère grave* : ictère, albuminurie, azotémie augmentée ; les taches hémorragiques peuvent être rattachées à ce syndrome, ayant la valeur de signes hémorragiques frustes.

Dans ce cas, l'azotémie doit relever d'un mécanisme complexe, car, en plus des causes qui la déterminent dans un ictère grave, on peut invoquer l'infection palustre : il est de règle, en effet, qu'au cours des accès pernicieux, le taux de l'urée sanguine s'élève considérablement.

2° Nous n'insisterons pas ici sur l'effet de la quinacrine, ni sur l'apparition en cours de traitement d'un véritable accès pernicieux avec parasitisme intense des hématies, ni sur la discussion, bien aléatoire, du mécanisme et des causes de l'ictère.

3° C'est le *syndrome douloureux abdominal* qui mérite de retenir davantage l'attention. D'abord, c'est en raison de son importance

clinique qui a obligé à discuter une intervention chirurgicale; il est même légitime de se demander si la première crise douloureuse pour laquelle on a pratiqué une appendicectomie ne représentait pas déjà une manifestation palustre, puisque l'examen de l'appendice n'a pas montré de lésions inflammatoires.

Mais le fait le plus intéressant, c'est que les douleurs comme les hémorragies n'existaient que dans la moitié supérieure de l'abdomen ; il n'y avait pas de contractures, ni de douleurs au-dessous de l'ombilic, il n'y avait pas non plus d'hémorragies sous-péritonéales. Il n'est donc pas excessif de rattacher le syndrome abdominal aux ruptures vasculaires, et un fait bien connu — l'existence d'un syndrome péritonéal au cours du purpura abdominal — en est une confirmation.

Cette constatation fait admettre qu'*un syndrome douloureux abdominal palustre peut être provoqué par la présence d'hémorragies sous la séreuse péritonéale.* Ce mécanisme n'est probablement pas le seul, mais il peut être assez souvent réalisé, même en dehors des cas de purpura palustre, car des hémorragies de ce genre s'observent fréquemment au cours des accès pernicieux.

Pour expliquer la cause de ces hémorragies, et surtout leur topographie et leur groupement, il est séduisant d'invoquer une atteinte du système neuro-végétatif abdominal. L'intumescence légère des ganglions lymphatiques du mésentère vient à l'appui de cette hypothèse. On sait, en effet, que M. Reilly et ses élèves ont démontré, par l'excitation du nerf splanchnique, le rôle du sympathique abdominal dans la réalisation des adénopathies mésentériques, des congestions vasculaires et des raptus hémorragiques de l'intestin. Ce serait là une confirmation des idées de H. Costantini et Couniot sur le rôle de l'atteinte du sympathique dans la production de ces syndromes abdominaux palustres. Cette théorie neuro-végétative permettrait aussi de rapprocher plusieurs explications pathogéniques (nerveuse, vasculaire, réticulo-endothéliale) et, leur trouvant un lien commun, montrerait qu'elles sont moins contradictoires qu'elles ne le paraissent.

Notre observation ne permet pas à elle seule de résoudre des problèmes aussi complexes mais, apportant un fait précis, elle suggère des hypothèses de travail qui peuvent être fécondes.

MICROBES AUXILIAIRES DE L'IMMUNITÉ

Par A. GAUDUCHEAU

Les vaccins associés que l'on emploie d'une manière courante aujourd'hui n'ont pas seulement la propriété d'immuniser contre plusieurs maladies à la fois, ils peuvent aussi se renforcer mutuellement. Ce dernier phénomène a été constaté dans une expérience faite autrefois en Indochine et dont je vais rappeler l'essentiel (1).

Cette expérience m'avait été suggérée par des études sur la fonction bactériolytique des amibes. J'avais remarqué que la phagocytose amibienne est excitée par certaines bactéries telles que le colibacille et que, sous l'influence de cette excitation, le protozoaire dissout le staphylocoque, espèce qui n'est pas attaquée par l'amibe lorsque le bacille du côlon est absent, et je me demandais si un phénomène analogue ne se produirait pas aussi chez les animaux supérieurs, si la phagocytose leucocytaire et plus généralement les défenses naturelles de l'organisme contre une espèce bactérienne pathogène donnée ne pourraient pas être pareillement stimulées par une autre espèce différente. Pour cela, je recherchai, dans un premier essai, si l'addition d'une culture stérilisée du vibrion du choléra au bacille typhique était capable d'augmenter la valeur immunisante de ce dernier microbe contre l'infection typhoïde. Je vaccinai des lapins, les uns avec du bacille typhique seul, les autres avec ce même typhique additionné de choléra, puis je mesurai comparativement le degré de l'immunité obtenue par ces deux méthodes.

Le vibrion était d'origine locale; je l'avais isolé de l'homme et m'en servais pour fabriquer le vaccin anticholérique destiné à la population. Ses cultures, stérilisées à + 56° et inoculées par voie sous-cutanée, étaient complètement inoffensives pour le lapin.

Le bacille typhique était également d'origine tonkinoise. Ses cultures sur bouillon, récentes et vivantes, inoculées sous la peau du lapin à la dose de 2 cm³ provoquaient chez cet animal une diminution du poids du corps durant une quinzaine de jours. Je choisis ce symptôme comme moyen d'épreuve pour noter avec précision les effets d'immunité que je me proposais de mettre en évidence. La petite maladie provoquée chez le lapin par notre souche typhique était mesurée, chiffrée par la variation du poids corporel et représentée par une courbe. Cette méthode est excellente pour éva-

(1) Doubles vaccinations. *Bull. Soc. médico-chirurg. Indochine*, septième année, n° 8, octobre 1916, p. 306.

luer l'intensité de certains processus pathologiques, agissant sur la nutrition; elle permet d'apercevoir des maladies qui, autrement, resteraient inapparentes (1). Pour l'interprétation de ces courbes, j'ai admis que l'abaissement du poids, reflet de l'état général des animaux, est proportionnel à la gravité de la maladie.

Les lapins dont je me suis servi étaient exactement comparables, de même race et de même âge, élevés ensemble au laboratoire et nourris et logés dans les mêmes conditions. C'étaient de jeunes bêtes pesant environ 2 kg., encore en voie de croissance et gagnant environ 200 g. par mois, à l'état de santé.

Dans une première série, trois lapins témoins (n°s 36, 37 et 38, premier groupe) furent traités le 12 juillet par une injection sous-cutanée d'une culture de bacille typhique seul, tué par chauffage à + 56°. Le 26 juillet, soit 14 jours plus tard, ils furent inoculés sous la peau par 2 cm^3 d'une culture sur bouillon de bacille typhique vivant. La variation du poids du corps de ces animaux depuis le 25 juillet, veille de l'inoculation d'essai jusqu'au 13 août, date de la fin de la maladie, fit ressortir une *diminution* globale de 255 g. soit 85 g. par animal.

Trois autres lapins de la même série (n°s 45, 46 et 47, quatrième groupe) furent traités aussi le 12 juillet par une injection sous-cutanée d'une culture tuée de ce bacille typhique additionnée d'une culture également tuée de vibrion du choléra, ces deux cultures sur bouillon étant inoculées au même point de la peau et simultanément, puisqu'elles étaient mélangées ensemble. Le 26 juillet, ces lapins furent essayés comme leurs trois témoins ci-dessus, par inoculation de bacille typhique vivant. La variation du poids du corps de ces animaux, mesurée comme chez les témoins, montra que, pendant la durée de leur maladie, leur poids global s'était élevé de 200 g., accusant ainsi une *augmentation* de 66 g. par animal.

D'après cette expérience, l'addition du vibrion du choléra au vaccin antityphique a donc renforcé l'immunité.

Dans une deuxième série, deux lapins témoins (n°s 48 et 49, cinquième groupe) furent traités le 15 juillet par une injection sous-cutanée de 1/2 cm^3 de culture sur bouillon de bacille typhique vivant. Le 26 juillet, soit 11 jours plus tard, ils furent inoculés par la même voie, au moyen de 2 cm^3 de ce même bacille vivant. Leur courbe accusa successivement une chute et un relèvement du poids donnant en définitive une augmentation globale de 130 g., soit *65 g. par animal.*

Dans cette même deuxième série, deux autres lapins (n°s 54 et 55, huitième groupe) furent traités le 15 juillet par une injection de 1/2 cm^3 de typhique vivant comme les deux témoins ci-dessus; puis le lendemain, ils reçurent une injection de bacille cholérique tué. Le 26 juillet, ils furent éprouvés comme leurs témoins par 2 cm^3 de typhique vivant. Leur courbe fit ressortir une augmentation globale de 480 g., soit *240 g. par animal.*

(1) Rappelons que ce fut aussi par l'observation attentive de la nutrition, en constatant la perte complète de l'appétit qui suit l'inoculation de la dengue à *Macacus rhesus* que la transmission de cette maladie de l'homme au singe a pu être affirmée. *Bull. Soc. méd.-chirurg. Indochine*, t. VI, n° 4, avril 1915, p. 146.

Là encore, l'intervention du bacille cholérique, 24 heures après la vaccination par typhique vivant, a manifestement favorisé la défense de l'organisme contre ce bacille d'Eberth.

Les résultats ne sont plus les mêmes lorsqu'on change l'ordre des inoculations (groupes 2, 3, 6 et 7). Il ne suffit donc pas, pour améliorer les effets des vaccinations, d'associer ensemble des antigènes n'importe comment. Il faut encore, dans chaque cas, déterminer les doses et la nature, vivante ou morte, des vaccins et rechercher s'il vaut mieux que les opérations soient simultanées ou successives et préciser l'ordre et l'intervalle de celles-ci : mise au point qui exigera sans doute beaucoup de recherches.

* * *

Le mémoire que je viens de résumer relatait la dernière expérience que je fis au Tonkin, dans ces laboratoires que j'avais fondés et qui sont devenus aujourd'hui l'Institut Pasteur de Hanoï. Ces travaux furent interrompus par la guerre et repris seulement en 1932, non plus sur l'infection typhoïde et le vibrion du choléra, mais sur la tuberculose et le colibacille. Ils confirmèrent mes premières conclusions, ainsi que je l'ai précédemment indiqué ici (1). Ils montrèrent notamment que le bacille du côlon, injecté au lapin et au cobaye en même temps que le bacille de Koch, augmente, dans une certaine mesure, la résistance de l'organisme et que l'immunité relative conférée aux animaux par cette double vaccination est un peu plus solide que celle obtenue par l'injection du seul bacille tuberculeux.

Une autre expérience actuellement en cours nous dira peut-être si cette action du colibacille est due à une simple irritation du tégument par le processus inflammatoire local au point de l'injection. Sur la peau de cobayes injectés par des bacilles de Koch stérilisés, j'ai appliqué des pointes de feu et sinapismes, à l'endroit de l'injection, de manière à réaliser l'association du spécifique avec la révulsion, pour essayer d'augmenter par cette inflammation artificielle et passagère l'effet immunisant de l'antigène.

* * *

En conclusion d'un travail récent où il avait montré que le streptocoque exerce, dans certaines conditions, une action antagoniste contre la bactéridie charbonneuse, en même temps que se développe l'immunité contre le charbon, A. Besredka a émis l'opi-

(1) *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXVIII, n° 6, 1935, p. 420 et t. XXIX, n° 10, 1936, p. 1069. *Recherches sur une amibe, suivies de quelques observations sur la phagocytose et l'immunité.* Vigot, éditeurs, Paris, 1937.

nion que ce phénomène n'est probablement pas dû uniquement à l'action inhibitrice directe des streptocoques sur les bactéridies. Il est probable, dit-il, qu'il s'y ajoute la réaction inflammatoire que provoquent les streptocoques et que, entre ces deux microbes pathogènes, bactéridie et streptocoque « il s'établit une sorte d'interférence, à la faveur de laquelle les animaux échappent à l'infection et, de plus, acquièrent à l'égard du charbon une immunité active très solide » (1).

Les faits notés par A. Besredka, le phénomène constaté au cours de l'immunisation anti-TAB et antidiphtérique que G. Ramon a si bien étudié et si heureusement nommé synergie des antigènes (2), l'antagonisme de certaines bactéries *in vivo* et les résultats des expériences que je viens de rapporter relèvent, à mon avis, du même mécanisme : *Certaines bactéries (ou leurs extraits) ont la propriété d'exciter les défenses naturelles de l'organisme non seulement contre ces bactéries elles-mêmes, mais aussi contre d'autres espèces microbiennes différentes. Il est donc logique de rechercher un renforcement de l'immunité par l'association de ces bactéries auxiliaires avec les antigènes spécifiques.*

(1) *C. R. Acad. Sciences*, t. CCVII, p. 382, séance du 8 août 1938.
(2) Les vaccinations associées. *Annales de Médecine*, t. XLII, n° 3, octobre 1937, p. 390.

MÉMOIRES

LE TYPHUS ENDÉMIQUE BÉNIN D'ORIGINE MURINE EN GRÈCE

Par M. PETZETAKIS

La connaissance du typhus endémique bénin en Grèce est due aux belles recherches expérimentales du docteur LÉPINE, ancien directeur de l'Institut Pasteur d'Athènes. Les nouvelles observations qui suivent apportent une série de confirmations à ces recherches.

P. LÉPINE en 1932 (1) démontrait l'existence, chez les rats d'Athènes et leurs ectoparasites, d'un virus ayant les caractères du typhus exanthématique mexicain, en même temps qu'il observait des faits corollaires sur des malades d'Athènes. Ces constatations lui permettaient d'établir d'une façon certaine l'existence du typhus endémique bénin à Athènes.

Le premier cas se rapportait à un malade de l'Hôpital Français, cas diagnostiqué comme typhus exanthématique épidémique par LORANDO et pour lequel le docteur LÉPINE, malgré qu'il n'arrivât pas à reproduire sur le cobaye une maladie typique, émit le diagnostic de typhus endémique en se basant, d'une part, sur la maladie inapparente que l'un des 3 cobayes inoculés présenta et, d'autre part, sur le pouvoir neutralisant du sérum de ce malade ainsi que sur le tableau clinique (2).

Le deuxième cas se rapportait à un malade entré à l'Hôpital des maladies contagieuses, avec le diagnostic analogue de typhus exanthématique et chez lequel P. LÉPINE arriva, pour la première fois, par l'inoculation du sang au cobaye, à démontrer l'existence du virus en question. Depuis cet auteur publia un certain nombre d'observations, seul ou en collaboration ; il décrivit avec LORANDO un foyer de typhus aux environs de la zone archéologique de l'agora (14 cas signalés par PAPANASTASSIOU de 1932 à 1935).

A ces cas il faut ajouter deux cas de LORANDO, un cas de NICOLAIDES et un cas observé à l'île de Kéa par LEUCADITI et étudié par M. DURAND, enfin nos cas personnels depuis 1931 au nombre de 12, soit un total de 30 cas actuellement connus en Grèce.

(1) P. LÉPINE. *C. R. Académie des Sciences*, 1932, p. 401 ; P. LÉPINE. *Annales de l'Institut Pasteur*, sept. 1933, p. 333.

(2) P. LÉPINE. *Bull. Acad. de Médecine*, 1932, p. 495.

Observations personnelles

Depuis 1931 nous avons vu, en consultation, un cas au Pirée et un autre à l'agglomération de l'Hymète aux environs d'Athènes; l'éruption et les conditions de contagion nous faisaient éloigner le diagnostic de fièvre boutonneuse et penser au typhus endémique. Ces cas n'ont pas été publiés dans l'attente des recherches de Lépine et de nouveaux cas. Cependant, dans une communication à la Société Médicale d'Athènes depuis 1933, tout en publiant 7 cas de fièvre boutonneuse et en discutant le diagnostic différentiel des fièvres exanthématiques, nous disions, en faisant allusion à ces deux cas, que quelques cas de fièvre exanthématique d'allure très bénigne, dans lesquelles il est impossible de faire intervenir le rôle des tiques, devaient être considérés comme suspects de typhus endémique bénin (1). Depuis 1931, nous avons observé d'autres cas que nous avons mieux étudiés. Ne pouvant donner en détail les observations, nous donnerons un court exposé clinique de ces observations.

1° La maladie clinique

L'invasion de la maladie est, dans la plupart de nos cas, brusque. On observe un frisson initial qui rappelle, dans nombre de cas, un accès palustre; parfois il y a des frissons répétés dans la journée et qui peuvent se renouveler les 3 premiers jours de la maladie. En même temps la fièvre atteint 39-40°. Ces frissons sont d'une durée variable. de 1/4 à 1/2 heure, mais ne sont pas suivis de transpiration abondante comme en cas de malaria. Plus rarement cependant, la fièvre s'installe progressivement après une courte période de courbature générale. La céphalée est de règle, céphalée en casque, parfois très intense, avec douleurs névralgiques irradiant dans les globes oculaires en particulier. Il y a des douleurs d'une façon constante, surtout musculaires, dans les jambes et la région lombaire, parfois très fortes, et immobilisant alors le malade dans son lit; exceptionnellement les douleurs sont articulaires et augmentent d'intensité en général pendant la nuit. Nous notons dans deux observations des bourdonnements d'oreilles.

Le facies du malade n'est pas habituellement congestionné mais on note parfois une légère injection des conjonctives. La langue est nettement saburale et on note souvent une injection du voile du palais. Le signe de la langue a été toujours négatif.

La fièvre atteint 39°-40° les premiers jours, avec de petites rémissions matinales; le plus souvent, nous observons le 4e ou 6e jour, une légère baisse d'une durée de 2-4 jours, puis la courbe remonte de nouveau (coïncidant parfois avec l'apparition de l'éruption), pour arriver bientôt

(1) Petzetakis et Karalis. Sur 7 cas de fièvre boutonneuse. *Soc. Méd. d'Athènes*, avril 1933, et Petzetakis et Karalis. Fièvre boutonneuse et séroréaction de Weil-Félix (*Soc. de Biol.*, 21 oct. 1933).

à la défervescence qui se fait habituellement en lysis et qui, dans plusieurs cas, fut précédée de transpirations très abondantes.

Les *hypochondres* ne sont pas augmentés de volume de façon appréciable. On note cependant parfois une sensibilité du foie, à la palpation profonde, et une légère augmentation de la matité splénique.

Le *pouls* suit de près la température, ainsi que la pression artérielle ; rien de particulier du côté du cœur.

Du *côté du tube digestif*, on observe un ventre légèrement ballonné ; la constipation est fréquente. Dans 1/3 de nos cas, les malades se plaignaient de *coliques* accompagnées parfois de *selles diarrhéiques*.

Du *côté du système nerveux*, à part la céphalée intense, nous notons une insomnie persistante ; les malades dorment d'un sommeil léger entrecoupé de rêves et parfois de cauchemars. Le délire manque, ainsi que le syndrome méningé. Les réflexes sont pour la plupart du temps normaux ou vifs. Dans l'ensemble, le malade est plutôt apathique.

Les *urines* sont foncées ; elles contiennent de l'urobiline, des traces d'albumine et quelques rares cylindres.

L'*exanthème* apparut dans nos cas habituellement entre le 4e et le 6e jour, plus rarement le 3e ou le 8e-9e jour. Plus il est précoce, plus il est étendu. L'éruption est dans la majorité des cas peu abondante et souvent il faut la rechercher avec soin pour la dépister. Elle est constituée de petits éléments sous forme de macules, de taches de dimension allant d'une tête d'épingle à une lentille ; de forme plutôt ovalaire, le plus souvent, avec des bords irréguliers, de couleur rose ou rose pâle. Exceptionnellement, dans un cas, nous avons observé quelques éléments présentant le caractère pétéchial. L'éruption débute, habituellement, par l'abdomen ou la partie inférieure du thorax pour s'étendre sur la face antérieure des bras et des cuisses et plus rarement sur le dos ou les fesses. Dans un cas que nous avons montré à M. Durand, l'éruption a débuté par les bourses le 3e jour de la maladie, pour s'étendre ensuite sur le ventre et le thorax. Dans ce même cas on pouvait observer quelques éléments éruptifs sur les paumes et d'autres plus rares à la plante des pieds. Cette dernière propagation a été observée encore dans un cas (soit 2 fois sur 12). Le visage a été respecté chez tous nos malades et dans aucun cas nous n'avons pu observer d'altérations de la peau rappelant la tache noire de Piéri.

L'*éruption* est, dans tous les cas, de *courte durée*. Dès le 7e-10e jour, elle pâlit pour disparaître complètement entre le 12e-14e jour, soit au moment de la défervescence. Pas de desquamation visible.

La *durée de la fièvre* a été de 14 jours en moyenne. Dans un cas nous notons 11 jours et dans un autre 16 jours.

La *formule leucocytaire* a été suivie dans la plupart des cas, à plusieurs reprises, au cours de l'évolution de la maladie.

Dans les premiers jours il y a toujours une *leucopénie* avec un nombre de polynucléaires normal ou diminué. Vers le 7e-8e jour, le nombre des leucocytes monte et arrive, lors de la chute de la fièvre, à la normale, pour augmenter légèrement pendant la convalescence avec mononucléose.

La *réaction de Weil-Félix* a été positive dans nos cas avant la défervescence. Elle se montre positive, les 7e, 9e, 10e, 11e jours aux taux de 1 : 150 à 1 : 1.000. Dans un seul cas, la réaction a été négative pendant toute la maladie pour se montrer positive le 12e jour de la défervescence.

Complications : La maladie, d'allure bénigne, ne présente pas habituellement de complications. Dans 3 cas nous notons un peu de

bronchite avec légère congestion des bases. Dans un cas, au moment de la convalescence, s'est manifestée une otite suppurée, et dans un autre cas, aussitôt après la défervescence, la malade se plaignit d'une douleur au sein droit qui évolua dans la suite comme une mastite noueuse.

La convalescence est rapide dans la plupart des cas.

La *mortalité* a été nulle.

La maladie expérimentale

A) *Virus humain.* — En partant du sang de nos malades, nous avons souvent reproduit une maladie typique sur le cobaye, avec fièvre et réaction scrotale.

Sur 8 inoculations nous avons eu 3 résultats positifs. Les prélèvements du sang dans les cas positifs ont été faits les 3e, 4e et 5e jours de la maladie. Tous les autres ont été faits les 6e, 7e et 9e jours. L'inoculation du sang est faite près du lit du malade à la dose de 3 ou 4 cm^3 par voie péritonéale, sur 2 ou 3 cobayes chaque fois.

Tous les cobayes, dans les cas positifs, ont présenté après une incubation de 8 à 10 jours une élévation de la température d'une durée variable, de 4-6 jours ; mais presque en même temps que la fièvre monte, on observe un œdème scrotal ; la peau est tendue et, le lendemain, le gonflement testiculaire est net ; il y a descente du testicule, avec orchite et périorchite manifestes ; cependant le testicule n'est pas douloureux à la pression. Le 2e jour, le gonflement est plus prononcé et on observe parfois des petites taches ecchymotiques sur la peau du scrotum. Ces phénomènes disparaissent progressivement et, lors de la défervescence ou 1-2 jours après, le testicule revient à l'état normal. Les frottis de vaginale contiennent des rickettsias et, si l'on injecte une émulsion de la vaginale par voie péritonéale au moment de la maladie fébrile expérimentale, on peut reproduire la maladie en série sur le cobaye.

Faute de matériel, nous n'avons pas pu conserver personnellement le virus. Dans un de nos cas positifs, le virus a été cédé à M. Durand, qui réalisa plusieurs passages successifs.

B) *Virus murin.* — Au cours de nos recherches, nous avons examiné à 3 reprises des rats capturés dans 3 foyers différents, dans le but de rechercher dans leur cerveau un virus analogue à celui décrit par P. Lépine.

Sur ces 3 lots de rats, nous avons eu 1 résultat positif, dans un foyer à Saint-Georges de Keratsini (sur 5 rats collectionnés : 2 *Mus alexandrinus* et 3 *Mus decumanus*) dont le cerveau mélangé fut injecté, suivant la technique connue, à 2 cobayes par voie péritonéale. Les cobayes ont réagi par de la fièvre les 10e et 11e jours en même temps qu'apparaissait la réaction testiculaire caractéristique, analogue à celle présentée après injection du sang de nos malades. Les frottis de la vaginale montraient la présence de rickettsias. La maladie a été reproduite par l'émulsion de la vaginale chez deux autres cobayes, avec stade d'incubation plus raccourci.

Diagnostic du typhus endémique.

De cet ensemble de faits nous avons abouti au diagnostic du typhus endémique, en nous basant sur le tableau clinique identique dans tous les cas et surtout sur les caractères de l'éruption et, d'autre part, sur les

examens de laboratoire : la réaction de WEIL-FELIX, vis-à-vis de *Proteus* OX et X_{19}, et les inoculations donnant une réaction fébrile et surtout des lésions scrotales, analogues à celles observées aux Etats-Unis par NEIL, MAXCY, MOOSER-CASTANEDA et autres, par LÉPINE à Athènes et par PLAZY, MARÇON et CARBONI, MARCANDIER et ses collaborateurs à bord des navires de guerre de la Méditerranée à Toulon. Ces auteurs ont montré, en plus, le rôle joué par les rats et leurs puces dans l'apparition d'un typhus spécial. Ces observations montrent en plus l'identité du typhus mexicain, de la maladie de BRILL dans le nouveau monde, avec certains typhus observés dans l'ancien monde, en Méditerranée, plus particulièrement à Athènes ou à Toulon.

Cas observés.

1.	N. ALEPHR...	35 ans		Le Pirée (Marché), janvier 1931.
2.	S. ADAM...	26 »		Arrond. Hymète (Athènes), mars 1932.
3.	K. KIRSTON...	40 »		Saint-Georges Keratsini (près du Pirée), mai 1933.
4.	Docteur DIMOP...	35 »		Arrond. Hymète (environs d'Athènes), février 1934.
5.	N. KURIAKID...	15 »		Rue Katsantoni (Athènes), décembre 1934.
6.	Mme CHARALAMN...	50 »		Rue Voulgaris, 87 (Le Pirée), avril 1935.
7.	Mlle DIMITSAN...	18 »		Rue Aghion Assomaton, 33 (Athènes), sept. 1935.
8.	MARGAR...	35 »		Nouvelle Smyrne (11e carré) (environs d'Athènes), avril 1936.
9.	ASLAN...	30 »		St-Georges Keratsini (près Pirée), avril 1936.
10.	KEPETS...	50 »		St-Georges Keratsini (près Pirée), août 1936.
11.	Mme KAPRAN...	40 »	foyer	Rue Myllerou, 42 (Athènes), novembre 1937.
12.	Mme KAPRAN...	70 »	foyer	Rue Myllerou, 44 (Athènes), sept. 1938.
13.	Mlle KAPRAN... (actuellement en observation)	28 »	foyer	Rue Myllerou, 44 (Athènes), 19 oct. 1938.

Diagnostic différentiel.

Certes ce diagnostic est difficile, surtout au début de la maladie, et il doit être fait dans nos climats :

a) *Avec les états typhoïdes.* — En effet, plusieurs de nos cas au début ont été diagnostiqués comme fièvre typhoïde ou paratyphoïde, vu surtout la leucopénie des premiers jours, mais l'évolution clinique et l'absence de séro-diagnostic positif de WIDAL font éliminer ce diagnostic.

b) *Avec le typhus historique.* — En effet, l'invasion et la durée

de la maladie sont à peu près les mêmes; les modifications leucocytaires sont analogues, ainsi que la réaction de WEIL-FÉLIX positive (1), dans les deux maladies. Mais, dans le typhus historique, il y a un véritable tuphos, la langue est sèche et révèle le signe de la langue, enfin habituellement il y a un tableau clinique beaucoup plus grave : on observe, le plus souvent, des phénomènes cardiaques, depuis l'arythmie extrasystolique jusqu'à l'insuffisance cardiaque, l'exanthème est souvent hémorragique; enfin il y a une mortalité plus ou moins élevée suivant les épidémies, contrairement à l'extrême bénignité du typhus murin. En plus, l'inoculation du sang des malades au cobaye ne donne jamais de lésions scrotales et on retrouvera le plus souvent la contagion par les poux.

c) *La fièvre boutonneuse.* — Dans cette maladie aussi, même invasion, même durée, mêmes réactions sanguines ou sérologiques et, en plus, mêmes réactions scrotales, après inoculation du sang du malade au cobaye. Ici, par contre, le diagnostic sera plus facile à poser, pour un clinicien exercé (sauf naturellement dans quelques cas frustes ou atypiques), par les caractères de l'éruption de la fièvre boutonneuse, à savoir :

a) Eléments ronds surélevés, taches, macules ou papules de grandeurs inégales, le plus souvent abondantes, surélevées, ne s'effaçant pas à la pression ;

b) Localisation habituelle sur les épaules, le dos et les membres, et le plus souvent sur la région palmaire et plantaire ;

c) Extension de l'éruption sur le cou et le visage ;

d) La couleur est rouge, parfois violacée, tirant vers le noir à la fin ;

e) Longue persistance de l'éruption. En effet, contrairement au typhus endémique dans lequel l'exanthème pâlit vite et disparaît déjà avant la défervescence, ou en tout cas ne se voit pas après la chute de la température, par contre dans la fièvre boutonneuse l'éruption persiste plusieurs jours après la défervescence, disparaît lentement et, chez quelques-uns de nos malades, était encore visible un et deux mois après, il y a donc là un caractère essentiel dont il faut bien tenir compte en clinique pour le diagnostic différentiel.

f) En cherchant dans l'entourage du malade, on trouvera le plus souvent l'existence chez les chiens de tiques et quelquefois on décelera l'existence de la tache noire de PIERI ; il faut prendre aussi en considération qu'il s'agit habituellement d'une maladie de la période d'été.

Dans nos cas personnels, par contre, nous ne trouvons aucune

(1) La malade de l'observation 6, belle-mère du docteur PROTOPAPA, était diagnostiquée comme typhus épidémique et on était prêt à l'envoyer à l'Hôpital d'isolement des contagieux.

préférence pour la saison d'été, il n'y a pas de chiens dans l'entourage des malades, mais ce qui est important c'est que nous trouvons un rapport étroit dans tous ces cas avec la présence des rats.

Ainsi, par exemple, le petit malade de l'observation 5 joue avec un rat qu'il a tué (d'après sa mère) et présente la maladie 5-6 jours après ; il y a de plus, à côté de la maison, une usine où existent des rats.

Dans l'observation du docteur Dimop... (n° 4), il y a des rats dans la maison.

Le malade de l'observation 8 travaille dans une fabrique de farine à Drapetsona, près de la mer, où fourmillent les rats.

La malade de l'observation n° 6 va souvent dans l'épicerie de son mari située dans le marché du Pirée où abondent les rats.

Dans l'observation n° 3 le malade travaille dans une sucrerie, près du marché du Pirée, où existent en abondance les rats et c'est lui-même qui nettoie les souricières (1).

Le malade de l'observation 10 observe de nombreux rats dans sa maison et il a été démontré que ces rats étaient infectés.

Il en est de même des autres observations.

Plus intéressantes sont les observations nos 11, 12 et 13 de la rue Myllerou, n° 42. Il y a là un véritable *foyer*. En effet, en novembre 1937 la femme de M. Kapran... (2) tombe malade. En septembre 1938 sa belle-mère, habitant une vingtaine de mètres plus loin, est atteinte et un mois après, en octobre 1938, sa fille, habitant dans la même maison, tombe aussi malade, au moment même où nous écrivons cet article. D'après nos renseignements deux autres cas ont été observés, dans le même quartier, au courant de cette année. A noter aussi que le cas de l'observation 7, observé en 1935, habite dans une rue parallèle à celle-ci. En effet, il s'agit d'un carré (vieux quartier d'Athènes) constitué de bâtisses très vieilles sur une étendue de 3.000 m.

Dans le carré voisin des maisonnettes se trouvent plusieurs petites fabriques de sucrerie, de macaroni et des dépôts d'huile ou de comestibles. Les rats abondent dans cet endroit, et ceci explique que 5 cas y ont été observés au courant d'une année.

Une recherche systématique à cet endroit décelerait sans doute d'autres cas.

P. Lépine, au cours de ses recherches, pense qu'une atteinte antérieure de typhus historique peut laisser une immunité vis-à-vis

(1) Ce cas a été montré à M. Boisseau, Directeur de l'Institut Pasteur Hellénique.

(2) Ce malade ainsi que celui de l'observation IX a été suivi avec le docteur Christodoulopoulo.

du typhus murin. A cette occasion je rapporterai le cas de l'observation n° 4 du docteur Dimop... Or, ce confrère nous affirme qu'en 1915 il eut à Smyrne un typhus historique de forme très grave.

Conclusions

Le typhus endémique d'origine murine est une maladie qu'on rencontre assez fréquemment à Athènes et nos observations cliniques ou expérimentales confirment les observations de Lépine et de ses collaborateurs.

La maladie n'existe pas seulement à Athènes (vieux quartiers de préférence) mais aussi dans ses environs ainsi que dans la ville du Pirée et dans les localités avoisinantes (Drapetsona et Saint-Georges Keratsini) comme il ressort de nos observations personnelles.

Il peut s'agir de cas sporadiques mais on peut observer aussi de véritables foyers réalisant des petites épidémies locales de typhus endémique (1).

UN CAS DE *BIOKOSHIO* (*SODOKU* APRÈS GRIFFADE ET MORSURE DE CHAT), AVEC PÉRIORCHITE RÉSOLUTIVE. CONSIDÉRATIONS SUR LE ROLE DU CHAT DANS LA TRANSMISSION DE *SPIRILLUM MORSUS MURIS*.

Par P. MOLLARET et A. BONNEFOI.

Nous croyons intéressant, à propos d'une observation personnelle de sodoku, d'attirer l'attention sur une particularité clinique, celle d'une périorchite, et de revenir sur le problème du rôle exact du chat dans la transmission de la maladie. Ce dernier point devrait comporter quelques déductions pratiques d'un intérêt réel.

Considérations cliniques.

Nos considérations cliniques ne seront point séparées des détails même de l'observation, qui les expliquent très simplement.

(1) Les cas que nous rapportons sont des cas typiques, mais il faut compter aussi les cas frustes ou atypiques, difficiles à diagnostiquer. D'après notre enquête personnelle près de confrères, on observe des cas analogues à l'île de Samos et à Syra.

Un enfant, F... Robert, âgé de 12 ans, est hospitalisé le 23 août 1938, à l'Hôpital de l'Institut Pasteur, dans le service du docteur René Martin, alors en vacances ; il est adressé par la consultation et par le service de la rage. Mordu et griffé par un chat, deux semaines auparavant, il vient de recevoir une première injection de vaccin antirabique ; cette vaccination ne peut être continuée de façon ambulatoire parce que l'enfant n'habite pas Paris et parce que, de plus, quelques soins complémentaires sont rendus nécessaires par un « panaris » siégeant précisément au niveau d'une des anciennes blessures ; ce panaris semble responsable d'une élévation de température à 38°2 et il vient d'être incisé sans que l'incision ramène, d'ailleurs, le moindre pus.

L'incident initial, qui fut très mal suivi parce que l'enfant fut échangé à ce moment précis par ses parents en instance de divorce, devait être secondairement reconstitué de la manière suivante. Le 7 août, aux environs de Soissons, et alors confié aux soins du père, il veut attraper un jeune chat qui le mord et le griffe, d'une part au niveau de l'extrémité de l'index gauche, d'autre part au niveau du poignet droit (bord cubital). Les plaies avaient été désinfectées sur-le-champ et la cicatrisation s'effectua correctement et rapidement (en 3 jours). L'incident fut pratiquement oublié et nul ne se préoccupa alors du chat.

Presqu'aussitôt l'enfant, en apparence parfaitement bien portant, quitte son père et va retrouver sa mère. Celle-ci, vers le 6e jour, est inquiétée par l'apparition d'une asthénie marquée avec tendance à la somnolence ; ce jeune garçon, ordinairement très remuant, éprouve pendant le jour et malgré un sommeil nocturne très suffisant, une envie incessante de dormir. Cependant, comme il ne semble souffrir de nulle part et que son appétit est conservé, l'inquiétude de la mère reste légère ; l'enfant part même passer quelques jours au bord de la mer, à l'occasion du 15 août. Mais aussitôt, l'attention est attirée par deux faits nouveaux : d'une part, l'index gauche présente de la rougeur et de la tuméfaction, très discrètement douloureuses ; d'autre part, dans l'aisselle correspondante, apparaît un ganglion, gros, et qui est lui le siège d'une douleur nette C'est à ce moment, 16 août, que l'enfant consulte pour la première fois. Il semble que l'on ait conclu alors à un panaris, avec adénite satellite, le tout dû à une infection secondaire ayant eu comme porte d'entrée la blessure primitive ; traitement local par pansements humides.

Mais la guérison ne survenant pas et l'antécédent de morsure de chat étant pris en sérieuse considération, l'enfant est amené au service de la rage le 24 août, jour de la première injection de vaccin antirabique et début de l'hospitalisation. Le lendemain et le surlendemain sont pratiquées les seconde et troisième injections de vaccin. Mais cette vaccination devait en rester là, et ceci pour une double raison : d'une part, on peut obtenir par téléphone des nouvelles du chat, qui est bien portant et dont l'envoi est promis sur-le-champ ; d'autre part, un diagnostic précis, très différent, est alors porté.

C'est qu'en effet le « panaris », incisé au niveau de l'index gauche, présente une évolution bien particulière. Le doigt est tuméfié en totalité et bloqué en extension, la phalangette seule étant légèrement fléchie ; tout le doigt est d'un rouge violacé ; la tuméfaction est très dure, d'une dureté partout égale ; enfin la lésion est indolente et, sauf sur les lèvres de l'incision, la pression même énergique n'entraîne pas de douleur. A l'avant-bras, on note quelques discrètes traînées de lymphangite tronculaire. Par contre, il n'existe aucune adénopathie sus-épitrochléenne et le ganglion axillaire a disparu.

Une seconde constatation capitale est offerte par le poignet opposé, siège de l'autre blessure, qui présente des phénomènes inflammatoires très comparables. Il est le siège, à sa face interne, d'une tuméfaction ovalaire, mesurant 4 cm. de long sur 3 cm. de large, tuméfaction rouge, violacée, dure, indolente également, limitée à la périphérie d'une façon franche au point d'ébaucher un bourrelet. On ne note aucune réaction lymphangitique et il n'existe aucune adénopathie satellite dans les régions sus-épitrochléenne et axillaire correspondantes.

Mais indépendamment de ces modifications locales au niveau des anciennes blessures, on découvre quelques taches rouges, de la dimension d'une pièce de cinquante centimes, siégeant au niveau du membre supérieur et de la jambe gauches. Ces taches font une très légère saillie et la palpation révèle, à leur niveau, l'existence d'une zone indurée sous-jacente ; les bords sont nets et tranchent franchement sur les tissus avoisinants ; la pression forte atténue leur teinte rouge mais ne la fait pas disparaître complètement ; cette pression est indolente ; dans l'ensemble, ces éléments ont donc tous les caractères de nouures jeunes.

Une dernière donnée, acquise pendant les 48 premières heures d'hospitalisation, réside dans la courbe de température. La fièvre avait atteint 40° le 23 au soir, était redescendue à 38°9 le 24 au matin, remontait à 40° le 24 au soir et le 25 au matin, pour tomber à 37° dans le courant de la même journée.

Le reste de l'examen restait sensiblement négatif. Tout au plus notait-on que le visage était vultueux, les yeux larmoyants et que l'enfant accusait quelques douleurs rhumatoïdes. L'examen de l'abdomen était muet ; le foie, la rate ne présentaient aucune augmentation de volume ; le pouls battait entre 80 et 100, parfaitement régulier ; l'auscultation du cœur était négative et la tension artérielle normale. Les urines ne contenaient ni sucre, ni albumine ; il en sera d'ailleurs ainsi au cours des examens ultérieurs.

Des signes nerveux faisaient également défaut. L'enfant ne présentait aucun délire, il accusait peut-être un peu de céphalée et quelques bourdonnements d'oreilles ; mais il était impossible d'extérioriser le moindre élément d'un syndrome méningé ; les réflexes tendineux et cutanés étaient strictement normaux.

C'est dans ces conditions que pût être envisagé le diagnostic de sodoku transmis par le chat et que fût arrêtée la vaccination antirabique. Du sang fut aussitôt prélevé pour inoculations et une première injection de sulfarsénol fut pratiquée sur-le-champ.

Pendant 48 heures l'apyrexie persiste, accompagnée d'un bien-être général ; les phénomènes inflammatoires s'atténuent au niveau de l'index et du poignet ; les traînées lymphangitiques de l'avant-bras gauche disparaissent et leur disparition sera définitive ; les éléments éruptifs commencent à régresser, leur teinte virant au brun-jaune.

Mais le 27 août au soir, la température s'élève à 37°7, elle remontera le lendemain à 39°9, puis à 40°6 le surlendemain. Parallèlement, l'index gauche et le poignet droit redeviennent tuméfiés, rouges, chauds, quoique toujours indolents ; pas de phénomènes lymphangitiques ni ganglionnaires. En même temps apparaissent de nouveaux éléments éruptifs, plus nombreux et plus disséminés que lors de la première poussée ; on en trouve, en effet, au niveau des membres, au niveau de la face dorsale du tronc ; enfin sur la figure, au-dessous de la commissure buccale droite, se développe un élément plus volumineux qui prendra ulté-

rieurement un aspect en cocarde très typique et sera le siège d'une discrète desquamation furfuracée.

En même temps que réapparaissent la fièvre, les signes locaux et les manifestations éruptives, se manifeste un phénomène qui sera un trait particulier de cette observation, à savoir une réaction inflammatoire au niveau du scrotum gauche. Les caractères en sont très spéciaux ; le gonflement n'est pas très considérable, le côté gauche atteignant à peine le double du côté droit ; les téguments sont le siège d'une rougeur unilatérale, qui s'arrête très exactement sur la ligne médiane. La douleur spontanée est minime, tellement minime que l'enfant n'avait nullement attiré l'attention sur cette localisation qui constitua une surprise au cours d'un examen systématique. La palpation est elle-même moyennement douloureuse et ceci permet d'apprécier avec une grande facilité l'état des organes sous-jacents. La constatation la plus spéciale sans doute réside dans l'intégrité complète du testicule dont le volume, la forme, la consistance sont strictement normaux, au point qu'aucune différence ne peut être perçue d'avec le testicule droit. Par contre l'épididyme a doublé de volume ; il est à la fois tendu, empâté et légèrement douloureux. La partie adjacente du cordon est normale et indolente. En pinçant la vaginale, à la surface du testicule, on décèle l'existence d'une petite lame d'hydrocèle ; cette manœuvre permet de constater que les plans superficiels des bourses pincés sur eux-mêmes sont un peu douloureux et le contraste est net avec l'indolence du testicule. En bref, on a le sentiment qu'il n'y a nullement orchite, mais périorchite, la réaction inflammatoire frappant d'une façon régionale tout ce qui enveloppe le testicule.

Un dernier point que nous tenons à mettre en évidence fut le caractère éminemment fluxionnaire de ces phénomènes périorchitiques, dont la disparition sera exactement parallèle à celle des autres phénomènes inflammatoires.

Quarante-huit heures plus tard, tout s'évanouissait au niveau des bourses, en même temps que l'index gauche et le poignet droit reprenaient un aspect normal et que les éléments éruptifs se résorbaient. La température était tombée à 36°4 et cette chute de température sera définitive.

Les injections de sulfarsénol avaient été poursuivies à deux jours d'intervalle, encadrant le début et la fin de la récurrence fébrile. A l'acmé de l'accès, du sang avait été prélevé pour nouveaux examens (ultramicroscopie et inoculations aux animaux).

L'enfant entre aussitôt en convalescence. L'index gauche cicatrise définitivement son incision. L'état général redevient excellent et l'enfant quitte l'hôpital le 11 septembre, le traitement étant continué de façon ambulatoire ; le détail des injections fut, au total, le suivant :

o g. 06 le 26 août,
o g. 12 le 28 août,
o g. 24 le 30 août,
o g. 30 le 2 et 6 septembre,
o g. 36 le 10, 15, 20, 27 septembre et le 4, 11 et 18 octobre.

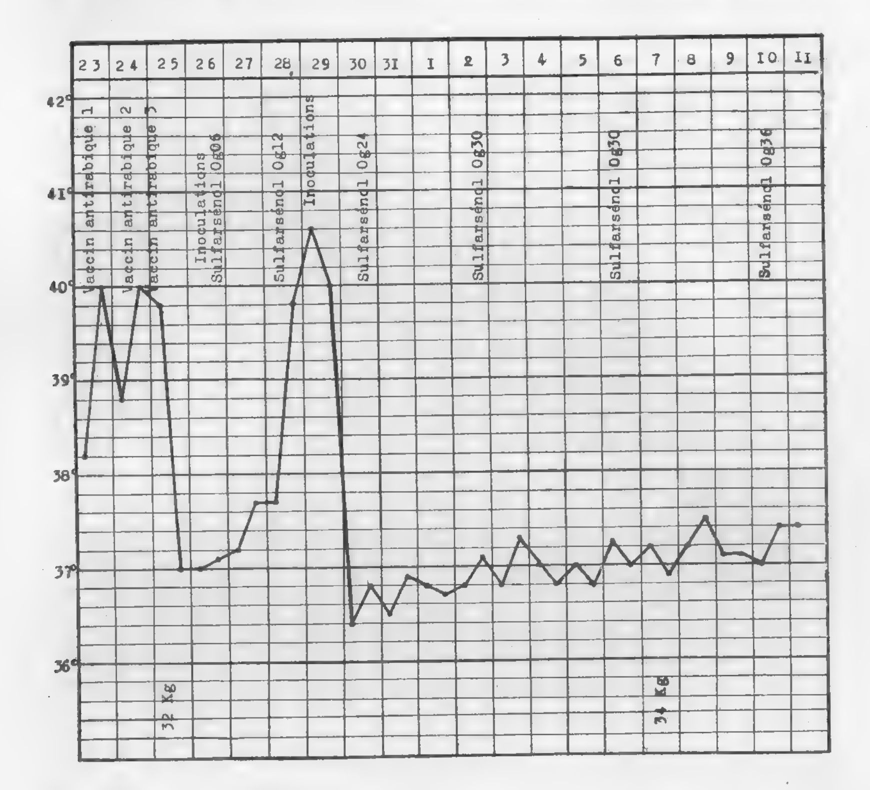
La dose totale a été de 3 g. 54.

Le 5 novembre, l'enfant a été vu à nouveau. Son état général est excellent ; il a engraissé de 5 kg. 1/2 depuis son entrée à l'hôpital. Le poignet droit est normal et l'index gauche a récupéré tous ses mouvements. La guérison est donc totale.

Une prise de sang est pratiquée pour étudier, à cette date, les propriétés immunisantes du sérum.

*
* *

En résumé, il s'agit d'une symptomatologie typique de sodoku, comme l'ont fait connaître, en particulier, les publications classiques en langue française de R. Dujarric de la Rivière (1), R. Clément (2), J. Troisier (3), D. Thibaut (4), J. Schockaert (5), etc... Le début en fut méconnu, l'intermédiaire responsable ayant été



un chat, le sujet étant un enfant et les conditions familiales d'observation ayant été particulièrement défectueuses. On crut d'abord à un panaris, puis les préoccupations légitimes de prophylaxie de la rage, en l'absence de tout renseignement sur le chat mordeur, occu-

(1) R. Dujarric de la Rivière. Contribution à l'étude des spirochétoses. Le Sodoku. *Ann. de Médec.*, 1918, V, n° 2, pp. 184-205.
(2) R. Clément. Le Sodoku. *Thèse Paris*, 1923.
(3) J. Troisier. Sodoku. *Traité de Path. médic. et de Thérap.*, 1930, XIV, pp. 339-345.
(4) D. Thibaud. Article Sodoku. *Nouv. Traité de Méd.*, V, pp. 107-114.
(5) J. Schockaert. Contribution à l'étude du Sodoku. *Arch. internat. de Méd. exp.*, 1928, IV, n° 1, pp. 133-233.

pèrent le premier plan. La suite de l'évolution permit, au contraire, de rectifier très vite le diagnostic, en révélant tous les éléments caractéristiques du sodoku :

— courbe de température typique avec récurrence après trois jours d'apyrexie.

— phénomènes inflammatoires locaux, synchrones de la fièvre et admirablement résolutifs.

— éléments éruptifs à type de nouures, revêtant même au niveau de la face cet aspect en cocarde si suggestif, souligné par différents auteurs comme J. Troisier (3) et comme H. Mooser (6).

— absence de splénomégalie et d'hépatomégalie.

Un dernier argument, vraiment péremptoire, réside dans l'action immédiate et définitive du traitement arsenical.

Rien ne nous paraît autoriser la moindre réserve et ceci est heureux car, malheureusement, la constatation directe du parasite, chez l'enfant, ne put être acquise, ainsi que nous le dirons plus loin.

Le détail clinique qui nous semble mériter d'être retenu, car nous n'en avons trouvé aucune citation dans la littérature scientifique (à l'exception de la mention, dépourvue de toute précision, de Burton-Fanning (7)), est représenté par l'apparition d'une periorchite frappant toutes les enveloppes du testicule et l'épididyme mais respectant la glande elle-même, périorchite éclatant avec la reprise fébrile et le retour des phénomènes locaux et éruptifs, périorchite parfaitement résolutive, donc, au total, d'un synchronisme parfait avec tout ce qui constitue la poussée inflammatoire du sodoku. Elle nous paraît intéressante à retenir dans la maladie humaine, étant donné qu'elle a sa correspondance expérimentale chez le cobaye; chez ce dernier, après inoculation intrapéritonéale, la périorchite constitue une signature de première valeur de l'infection par *Spirillum morsus muris*.

Notons, en terminant, que notre cas concerne un enfant impubère ; ceci joua peut-être un rôle dans le fait que le testicule lui-même ne participa nullement au processus inflammatoire régional.

(6) H. Mooser. Die Katze als Ueberträgerin von Sodoku. *Arch. für Schiffs- und Tropen-Hyg.*, 1925, XXIX, nº 1 (Beihefte), pp. 253-260.

(7) Burton-Fanning. Five cases of rat-bite fever. *Brit. Med. journ.*, 1921, 18 juin, pp. 888-889. Voici le passage original concernant son cas nº 1 : « For the first three weeks of the illness, he had epipidymitis of moderate degree on the left side, which gave him some pain during its existence, but which subsided readily while the other symptoms were at their height This is a complication which I have not found recorded by others, but it is interesting to read in Foulerston's paper that on post-mortem examination of a patient, in Japan, there was found a single spirochete in the testicle, which numbers were found in the kidney and suprarenal glands ».

Examens complémentaires.

La *recherche du parasite chez l'enfant* fut pratiquée de la façon suivante :

Le *26 août*, le sang (non citraté) fut inoculé extemporanément à deux souris, par voie intrapéritonéale et à la dose d'un demi centimètre cube, ainsi qu'à deux cobayes.

Les deux souris présentèrent aussitôt des signes d'intoxication marquée. La première mourut en 24 heures. La seconde, restée très shockée, fut sacrifiée le 29 août; son sang fut examiné à l'ultramicroscope (examen négatif) et réinoculé à deux autres souris. Celles-ci ne présentèrent, au contraire, aucun signe pathologique. Leur sang fut examiné de façon très régulière à l'ultra-microscope, mais toujours en vain. Elles sont actuellement en parfaite santé et l'une d'elles vient de mettre bas.

Des deux cobayes, l'un présenta également des signes d'intoxication et mourut au 4e jour ; tous les frottis furent négatifs. Le second cobaye, au contraire, est encore vivant ; sa température n'a jamais atteint 40° ; son sang fut surveillé avec la même régularité et la même inutilité; il faut noter, cependant, en date du 19 septembre, l'apparition de petits ganglions inguinaux, qui persistent encore actuellement, ayant même augmenté de volume.

Le *29 août*, le sang de l'enfant fut à nouveau inoculé à deux souris et à un cobaye.

Une souris, là encore, mourut le jour même. La seconde ne présenta aucun trouble et les examens répétés de son sang furent négatifs. Elle mourut étouffée accidentellement, le 16 septembre, et son sang fut réinjecté sur-le-champ à deux autres souris, actuellement encore en parfaite santé et dépourvues de tout parasite dans le sang.

Le cobaye vit toujours et son sang apparut régulièrement normal.

Au total, les inoculations du sang de l'enfant, faites à deux reprises, n'ont pas permis d'isoler le *Spirillum morsus muris*. Les délais d'observation des animaux survivants ayant largement dépassé un mois, il est peu probable qu'une constatation positive puisse être acquise par la suite. Tout en regrettant de ne pouvoir apporter la mise en évidence de l'agent causal, nous ferons remarquer que ceci est fréquent. Il faut, sans doute, faire intervenir le moment des prélèvements et à ce point de vue, en regardant en arrière, on ne peut nier que nos deux prélèvements furent effectués à des dates défavorables; le premier fut fait au début de l'apyrexie, après la première poussée ; le second fut bien effectué à l'acmé de

la récurrence, mais l'enfant avait déjà reçu deux injections arsenicales.

Par ailleurs, et nous ne voulons formuler aucune hypothèse à ce sujet, il faut retenir que le sang de l'enfant a paru singulièrement toxique, à ces dates, pour les animaux d'épreuve ; notons qu'il n'avait pas été citraté.

La recherche des propriétés spirillolytiques du sérum de l'enfant fut effectuée sur le sérum prélevé à la date du 5 novembre. Le choix de cette date nous a paru théoriquement optimum, d'une part parce que les délais de formation des anticorps n'étaient ni trop éloignés, ni trop brefs ; d'autre part, parce que nous étions suffisamment loin de la dernière injection médicamenteuse pour que l'on put faire intervenir un facteur chimiothérapique dans la lyse éventuelle des spirilles.

Cette recherche fut effectuée avec la souche de sodoku entretenue par MM. Salimbéni et Nitti, que nous remercions très sincèrement de l'amabilité avec laquelle ils mirent leurs animaux à notre disposition. L'épreuve comporta la mise en contact extemporanée de la sérosité péritonéale, riche en spirilles, de la souris, avec le sérum du malade ou avec un sérum humain témoin, l'observation étant poursuivie à l'ultra-microscope. Dans ces conditions, seul le sérum du malade montra, en quelques minutes, l'arrêt des mouvements des spirilles (souvent après une phase de saccades convulsives), puis une modification des contours (gonflement puis état granulaire) ; à la onzième minute la lyse était totale dans toute la préparation.

La signature immunologique apparaît donc des plus nettes dans notre cas.

Rôle du chat dans la transmission de *Spirillum morsus muris*.

Notre observation appartient au groupe de celles où les muridés ne jouent aucun rôle direct, groupe restreint mais très important à connaître car l'absence dans les antécédents de la notion de morsure de rat facilite singulièrement la méconnaissance du sodoku. Ceci souligne, remarquons-le en passant, la double impropriété du terme de fièvre par morsure de rat pour désigner la maladie. D'une part, la morsure du rat peut engendrer d'autres infections : spirochétose ictéro-hémorragique, septicémie à *streptococus moniliformis*, voire infection à virus filtrable comme dans le cas si spécial

de P. Brodin et Dujarric de la Rivière (8). D'autre part, l'animal mordeur peut ne pas être le rat, mais un chien, un chat, etc. Dans ce dernier cas les auteurs japonais ont consacré le terme de *Biokoshio*, mais cette solution a le grave inconvénient de faire porter, à une seule et même maladie, des étiquettes multiples. Le même reproche s'adresse à l'appellation de l'agent causal, le *Spirillum morsus muris*, d'autant que le facteur morsure, comme nous allons le souligner, peut fort bien être remplacé, dans la transmission de cette spirillose, par une autre modalité de blessure.

Quoi qu'il en soit de cette question accessoire de dénomination, le point sur lequel nous voudrions insister est celui du rôle que le chat peut jouer dans l'inoculation du microorganisme. Ce rôle, important au Japon, n'est nullement négligeable ailleurs. Un certain nombre d'auteurs l'ont cité, tels P. Manson (9), K. Yamada (10), O. R. P. Müller (11), A. Nicolaysen (12), H. Mooser (6), J. Schockaert (5), Salavert (13), etc... R. Clément, dans sa thèse (2), mentionne les noms de Futaki, de Ishiwara, d'Atkinson et de Tileston. Mais ce rôle n'est nullement éclairci, spécialement en ce qui concerne le point suivant, fondamental à nos yeux :

Le chat est-il un réservoir de virus véritable, comme le rat et comme la souris (si l'on accepte l'identité de Spirillum morsus muris et de Spirillum minus)? Le chat n'est-il jamais un réservoir de virus véritable, mais, quand il vient de dépecer un muridé infecté, un simple transporteur transitoire du spirille?

H. Mooser, de Mexico, a consacré un mémoire spécial à cette question (*Die Katze als Ueberträgerin von Sodoku*) et il conclut fermement en faveur du chat réservoir de virus. En réalité, les arguments de cet auteur nous paraissent exiger la discussion. Il était parti de l'intéressante observation d'une malade, considérée pendant 29 jours comme atteinte de fièvre typhoïde, mais en réalité atteinte de sodoku. Elle avait été mordue à l'index gauche par son chat, en voulant sauver celui-ci de l'attaque de deux chiens. Le déroulement du tableau clinique fut typique et la guérison fut

(8) P. Brodin et Dujarric de la Rivière. Septicémie à virus filtrant consécutive à une morsure de rat, guérie par un abcès de fixation. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1926, no 21, p. 985-991.

(9) P. Manson. *Trop. Dis.*, 8e édit., New York, 1923.

(10) K. Yamada. Rat-Bite Fever due to the scrath of a cat. *Saigingaku* (*Zasshi*), 1917, 10 oct., n° 265, p. 877-878.

(11) O. R. P. Müller. A case of Rat-Bite Fever in Sydney. *Med. Journ. of Australia*, 1918, I, no 26, p. 531-532.

(12) A. Nicolaysen. Medicinsk Rev., 1920, no 5-7, analysé in *Münch. Mediz. Woch.*, 1920, LXVII, no 49, p. 1423.

(13) Salavert. Un cas de sodoku par morsure de chat. Soc. de méd. de Marseille, 1935, 6 juillet, in *Arch. de Médec. gén. et colon.*, 1935, IV, no 8, p. 380.

obtenue radicalement, comme de règle, par le salvarsan. Les inoculations aux animaux, à partir du sang de la malade, furent également négatives dans ce cas; le sérum (non dilué) de la malade était spirillolytique et la réaction des immunisines positive.

H. Mooser étudia de même le sang du chat mordeur. Là encore les inoculations du sang furent négatives et les propriétés spirillolytiques du sérum nettes. Il prit alors deux jeunes chats et leur inocula un sang virulent. Tout fut négatif chez le premier; chez le second n'apparurent qu'un léger œdème palpébral avec réaction conjonctivale; seul, également, cet animal présenta transitoirement de très rares spirilles dans le sang, des spirilles nombreux au niveau de la conjonctive et des larmes. Tout guérit enfin spontanément.

Ajoutons que H. Mooser avait examiné concurremment les deux chiens agresseurs, dont l'un avait été mordu également par le chat au cou et présenta ultérieurement des signes locaux au niveau de la morsure, de la fièvre, de l'amaigrissement et « des rhumatismes ». Les inoculations faites à partir du sang de ce chien furent négatives, mais son sérum sanguin présenta des propriétés spirillolytiques. L'auteur inocula un jeune chien avec *Spirillum morsus muris*, l'animal fit une maladie nette; les spirilles furent retrouvés dans le sang et au niveau de la zone d'inoculation; un traitement par le salvarsan fut nécessaire pour amener la guérison.

Le point qui nous intéresse concerne les conclusions de H. Mooser sur le rôle du chat. Il conclut, en effet, que celui-ci est un réservoir de virus et que son rôle, dans la transmission de la maladie, est comparable à celui du rat. Nous dirons ce que nous pensons de telles affirmations, après avoir mentionné les quelques recherches faites chez le jeune chat en notre possession.

L'animal ne nous était parvenu qu'avec quelque retard. S'il ne présentait, quatre semaines après la blessure de l'enfant, aucun signe de rage, il n'était cependant pas strictement normal et l'on notait un léger gonflement des paupières et une conjonctivite qui disparurent la semaine suivante. Son sang fut prélevé à plusieurs reprises.

Le *3 septembre*, du sang fut pris à la saphène avec de grandes difficultés, et fut inoculé, sur-le-champ, à la souris et au cobaye; ces inoculations devaient rester négatives.

Le *13 septembre*, du sang fut pris à différents endroits (aux deux saphènes et à la queue). Là encore les examens à l'ultramicroscope et les inoculations ne permirent aucune constatation positive.

Les propriétés spirillolytiques du sang de ce chat furent recherchées le *17 novembre*, avec la même souche de spirilles qui servit

pour le sang de l'enfant. L'épreuve fut nettement positive, la lyse étant cependant moins rapide qu'avec le sang de l'enfant. Nous n'avons pas encore étudié la réceptivité actuelle, à un virus actif, du chat et des animaux d'épreuve utilisés pour l'enfant et pour le chat et encore survivants.

Mais si l'on veut bien reprendre parallèlement les constatations de H. Mooser et les nôtres, on ne voit nullement ressortir l'argument positif, qui nous paraît essentiel pour fonder la thèse du chat réservoir de virus : à savoir que le sang de cet animal véhicule, *spontanément et de façon durable*, le *Spirillum morsus muris*.

Certes, il s'agit de constatations négatives et en nombre plus que restreint; elles n'ont donc guère de valeur, d'autant que nous tenons à souligner nous-mêmes la fréquence avec laquelle restent négatives des inoculations faites à partir de cas authentiques de sodoku.

En réalité, on peut considérer comme acquis, des expériences de H. Mooser et des nôtres, que le chat inoculé expérimentalement peut être réceptif au sodoku ; cette réceptivité paraît d'ailleurs faible, réservée peut-être aux animaux très jeunes, et tout ceci est également la conclusion de Kasai et celle de J. Shockaert. Il est vraisemblable qu'en dépeçant des muridés infectés, quelques chats contractent une maladie bénigne et transitoire ; ce fut assez vraisemblablement le cas de notre chat, qui fit sans doute une maladie ayant évolué parallèlement à celle de l'enfant et ayant guéri spontanément. L'hypothèse la plus logique serait d'admettre que le jour même de la blessure, le chat venait de déchirer un muridé infecté et qu'il a inoculé le spirille à lui-même et à l'enfant. Mais il y a très loin de tout ceci à un rôle certain de réservoir véritable de virus. Attendons donc, pour abandonner une attitude réservée, la découverte de constatations positives, à savoir celle de chats véhiculant spontanément et de façon durable le spirille dans leur sang ou leur salive, leur urine, etc...

Remarquons incidemment que, selon les propres considérations de H. Mooser, l'apparition, dans le sérum des chats inoculés expérimentalement, de propriétés immunisantes et spirillolytiques, s'oppose au rôle de réservoir de virus. En effet, ceci s'accorde mieux avec les constatations faites chez les autres animaux réceptifs (dont l'homme), et ceci place bien le chat à côté des autres animaux réceptifs transitoirement, mais non à côté des muridés dont le sérum n'acquiert pas de semblables propriétés.

Enfin, mais l'argument restera purement spéculatif, étant donné le nombre de rats et de souris qu'un chat peut blesser dans son existence et étant donné que, dans tous les pays, a été trouvée une proportion variable mais nulle part négligeable de muridés infectés,

on comprendrait mal que tous les chats ne finissent pas par devenir réservoir de virus.

Indépendamment de ce problème, il convient encore de remarquer que, dans notre cas comme dans quelques autres, le rôle de la morsure n'a peut-être pas un intérêt exclusif et que les coups de griffe peuvent constituer le véritable mode d'inoculation. Notre malade, en effet, a été griffé autant que mordu. Le rôle de la griffade a joué exclusivement dans un cas ancien de Yamada (*Rat-bite fever due to the scrath of a cat*). Personnellement, nous connaissions déjà le rôle exclusif d'un unique coup de griffe, à propos d'un cas de sodoku dont le mode de contamination avait été beaucoup plus curieux. Il s'agissait d'un malade de l'hôpital Laennec, que nous avait obligeamment montré Claude Gautier (14) et dont il nous avait prié de contrôler les animaux d'inoculation (négativement d'ailleurs). Or ce malade, qui fit un sodoku typique et grave, mais parfaitement curable par l'arsénobenzol, avait été contaminé par son faucon, qui dépeçait un rat vivant et blessa son maître au niveau de l'index d'un coup de griffe. Tout ceci laisse donc bien penser que le simple coup de griffe du chat peut suffire à inoculer le sodoku, la seule condition nécessaire n'étant pas que cet animal soit un réservoir de virus, mais qu'il ait eu récemment comme victime un muridé infecté.

L'intérêt pratique d'une telle notion devient évident et s'accorde peut-être mieux avec la fréquence, tout de même très relative, des cas de sodoku après blessure par chat. Il convient donc, croyons-nous, de recueillir de nouveaux documents microbiologiques sur l'existence ou non de *Spirillum morsus muris* dans le sang du chat à l'état naturel, et d'autre part de souligner auprès des cliniciens la possibilité du rôle contaminateur possible d'un simple coup de patte de cet animal familier.

ÉTUDE DE LA STIBIO-RÉSISTANCE, SECONDAIRE A L'ARSÉNO-RÉSISTANCE, ACQUISE PAR *TRYPANOSOMA ANNAMENSE*

Par L. LAUNOY et H. LAGODSKY

L'aminophénylstibinate de méthylglucamine est un composé d'antimoine pentavalent, dont l'action trypanocide sur différents

(14) Claude Gautier et Bissery. Un cas de sodoku. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1935, 1er mars, p. 358-363.

trypanosomes a été étudiée antérieurement (1). Son action, observée sur *Tr. annamense* rendu chimio-résistant par un traitement approprié à la tryparsamide, est diminuée quand on la compare à l'action qu'il exerce sur *Tr. annamense* normal. Ceci n'a rien d'étonnant, car on sait, depuis Ehrlich, que les trypanosomes rendus arsenico-résistants deviennent par surcroît acridino et plus ou moins stibio-résistants. De même, il a été démontré (2), au moins pour *Tr. annamense*, que ce parasite acquiert par le traitement répété à la tryparsamide une résistance relative au moranyl. Les conclusions ci-dessus résultent d'expériences faites sur la souris. Chez le même animal, nous rappelons que l'étude des composés stibiés trypanocides, tels que l'antimoine thiomalate de lithium (Sb trivalent) et l'aminophénylstibinate de méthylglucamine (Sb pentavalent), nous a permis de déterminer les doses actives pour *Tr. annamense* normal et *Tr. annamense* rendu chimio-résistant par un traitement à la tryparsamide. Pour *Tr. annamense* normal, la dose de 4/10 de milligramme d'Sb trivalent, sous forme d'anthiomaline, stérilise de 60 à 80 o/o des animaux infectés, puis traités. Nous rappelons que cette dose est une dose prémortelle. Le même médicament, à la même dose, donne avec *Tr. annamense* résistant 50 à 60 o/o de stérilisations. De son côté, le composé pentavalent (échantillon n° 23 à 30,3 o/o d'antimoine), stérilise à la dose de 5 mg., 50 à 80 o/o des animaux infectés puis traités. Le même pourcentage avec ce médicament n'est obtenu, dans les infections à *Tr. annamense* résistant, qu'avec une dose comprise entre 7 mg. 1/2 (3) et même parfois 10 mg., comme nous l'avons observé au cours de recherches récentes.

Ces faits nous montrent bien qu'il y a, dans les deux cas, et surtout dans le second, une stibio-résistance nette, lorsqu'on s'adresse à la souris. Nous avons voulu examiner comment se comportaient des lapins infectés par *Tr. annamense* résistant et *Tr. annamense* normal, vis-à-vis de l'antimoine pentavalent.

*
* *

Nous avons montré (4) que l'infection du lapin par *Tr. annamense* est toujours mortelle ; elle s'accompagne de signes cliniques extrêmement importants tels que : œdème des oreilles, œdème du

(1) L. Launoy. *Bull. Acad. Méd.*, vol. CXVII, n° 24, 22 juin 1937, pp. 315-324 et *Bull. Soc. Path. Exot.*, juillet 1938, p. 618 ; L. Launoy et M. Prieur. *Bull. Soc. Path Exot.*, XXXI. 1938, p. 68.

(2) L. Launoy, M. Prieur et A. Ancelot. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 8 juillet 1936, pp. 759-769.

(3) L. Launoy. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 6 juillet 1938, p. 618.

(4) L. Launoy. *Bull. Assoc. diplômés Bact. de la Fac. Pharm. de Nancy*, 1935.

fourreau, orchite double chez le mâle, chute des poils surtout de la face, rhinite grave accompagnée de suintement, œdème des lèvres et ulcérations, etc. En dehors donc de tout examen sanguin, l'action du médicament est facile à suivre, en raison des conditions favorables à l'observation, déterminées par les signes cliniques très constants. Nous donnons ci-dessous quelques résultats relatifs d'abord à la toxicité de ce composé sur le lapin et ensuite à son activité trypanocide sur le même animal (infection à *Tr. annamense* normal). En premier lieu, nous avons déterminé la toxicité de l'aminophénylstibinate de méthylglucamine chez le lapin normal et chez le lapin infecté. Les résultats sont donnés dans le tableau suivant (tableau I).

TABLEAU I

Toxicité de l'aminophénylstibinate et méthylglucamine pour le lapin normal ou trypanosé.

Etat de l'animal	Dose d'Sb en cg par kg. d'animal	Nombre d'animaux	Nombre de survies	Indice de survie
Animaux normaux	2 à 10	10	10	1
	15	23	22	0,95
	20	6	5	0,83
	25	6	3	0,50
	35	6	3	0,50
Animaux infectés depuis 14 à 15 jours	2 à 10	5	5	1
	15	13	10	0,77
	20	15	11	0,73

Dans ces recherches, il s'agit de lapins mâles, adultes, dont le poids varie de 2 kg. 100 à 2 kg. 350. Les animaux infectés étaient utilisés vers le 15e jour de l'infection. Le médicament est introduit par voie veineuse, en solution aqueuse au taux de 4 o/o d'Sb (1).

Ce tableau montre le peu de toxicité de cet antimonié pour le lapin normal. Le seuil de la dose mortelle se trouve, par kilogramme d'animal et par voie veineuse, à 0 g. 15 d'Sb par kilogramme. La dose toxique 50 o/o, est comprise entre 0 g. 25 et 0 g. 35 d'Sb par kilogramme ; la dose léthale absolue ne nous a pas paru inté-

(1) *On obtiendrait une solution isotonique au sérum sanguin en dissolvant 12 g. 50 d'aminophénylstibinate de méthylglucamine dans 100 cm³ d'eau distillée.*

ressante à établir car, ainsi qu'on le lira ci-dessous, elle est tout à fait en dehors des limites des doses d'activité. L'animal trypanosé quoique un peu plus sensible ne l'est pas notoirement, ainsi que l'indique la colonne des indices de survie (1).

*
* *

Etude de l'activité de l'aminophénylstibinate de méthylglucamine, sur l'infection du lapin à Tr. annamense *normal ou à* Tr. annamense *chimio-résistant.*

TABLEAU II

Virus employé	Nombre d'animaux	Dose injectée par kg. en cg. Sb	Résultats du traitement	Durée du blanchiment en jours	Durée évolution totale en jours
T. annamense normal	1	5	rechute	3	sacrifié.
	1	10	rechute	10	sacrifié.
	2	15	rechutes	10-44	54-89.
	2	15	guéris	—	sacrifiés 106 et 142 jours après traitement.
	4	20	guéris	—	1 sacrifié 142 jours après traitement 3 encore vivants.
	1	25	guéri	—	sacrifié 142 jours après traitement.
T. annamense résistant	1	5	rechute	3	31.
	2	10	rechutes	10-17	sacrifiés.
	4	15	rechutes	7, 10, 18, 21	1 sacrifié ; 3 ont une évolution normale de 42, 77, 84 jours.
	2	15	guéris	—	sacrifiés 85 et 106 jours après traitement.
	2	20	rechutes	43-30	1 sacrifié 60e jour 1 mort le 62e jour.
	2	20	guéris	—	2 sacrifiés 85e et 102e jour.
	4	20	guéris	—	4 encore vivants le 50e jour, l'expérience continue.
	1	25	guéri	—	sacrifié 142 jours après traitement.

Nos résultats sont résumés dans le tableau II. Le traitement était fait toujours par voie veineuse et l'examen du sang était quotidien.

(1) *Dans des essais inédits, le professeur* PANISSET *a déterminé pour le chien et par voie veineuse, la toxicité de l'aminophénylstibinate de méthylglucamine, aux environs* de 0 g. 60 (soit 0 g. 16 d'Sb par kilogramme), *mais cette dose de*

Nous avons souvent examiné le liquide de la vaginale, dans lequel on peut trouver des trypanosomes, lorsque le sang est apparemment stérile.

Du tableau II, il résulte que pour *Tr. annamense* normal, le *seuil* de la dose active est de 0 g. 15 Sb par kilogramme et par voie veineuse et que la dose de 0 g. 20 Sb donne 100 0/0 de guérison. Pour *Tr. annamense* résistant, le *seuil* de la dose active est identique au précédent, mais le pourcentage de guérison est moins élevé (33 0/0 au lieu de 50 0/0) et pour la dose thérapeutique 100 0/0 avec le *Tr. annamense* normal, on obtient seulement 75 0/0 avec *Tr. annamense* résistant. Ainsi, *Tr. annamense* chimio-résistant est donc légèrement moins sensible que *Tr.* normal à l'aminophénylstibinate de méthylglucamine, mais les deux actions sont de même ordre, elles n'imposent pas la notion d'une chimiorésistance spécifique à l'Sb, quand on applique à l'un et à l'autre parasites, la dose thérapeutique curative.

Cependant, cette stibio-résistance est réelle et nous en avons la preuve par la méthode de la prévention.

Notre méthode dite préventive consiste à injecter par voie veineuse, à des lapins normaux, les doses de 0 g. 15 ou 0 g. 20 par kilogramme, puis à procéder à l'infection de ces animaux soit avec du virus normal, soit avec du virus résistant : 1, 3, 6, 24, 48 heures après l'injection médicamenteuse (1).

Des recherches antérieures (2), nous ont fait connaître le rythme de l'élimination hors du sang de l'Sb injecté. Les infections à temps retardé *sont donc pour nous en rapport avec une richesse connue du sang en Sb.* Nous renvoyons au mémoire pour la richesse du sang en Sb. après injection de 0 g. 15 0/0 et nous

0 g. 60 n'est pas sûrement mortelle. La répétition de la dose de 0 g. 20 par kilogramme (soit 0 g. 053 d'Sb) faite 7 fois, à 7 jours d'intervalle, ce qui conduit à l'injection de la dose de 1 g. 40 par kilogramme, a provoqué l'amaigrissement de l'animal, mais pas d'autres troubles, sauf du vomissement à la première injection ; avec la dose de 0 g. 10 par kilogramme, soit 0 g. 0265 d'Sb, 5 injections répétées à 7 jours d'intervalle n'ont provoqué aucun trouble. Les essais du professeur Panisset *sont inédits et il les continue.*

D'autre part, M. le docteur vétérinaire Faure-Brac, *nous a dit qu'il a pu injecter, par sujet et par voie intramusculaire, sans inconvénient 1 g. à 2 g. 50 d'aminophénylstibinate de méthylglucamine, à des chiens leishmaniés. Il a pu répéter ces injections qui correspondent respectivement à 0 g. 2650 d'antimoine et 0 g. 66 d'antimoine.*

(1) *Dans un mémoire paru en 1934-1935* (Trans. Roy. Soc. Trop. med. a. Hyg., *vol. XXVIII, p. 347*), H. M. Wallace *a pensé à tester l'arséno-résistance de souches de* Tr. rhodesiense *par une méthode qui consiste à saturer le cobaye avec de la tryparsamide avant l'infection. Cette méthode, qui est une sorte de méthode préventive également, diffère profondément de la nôtre. Nous avons cru toutefois devoir la signaler.*

(2) L. Launoy et Mlle O. Fleury. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXXI, 1938, séance du 11 mai.

donnons ci-dessous la teneur du sang en Sb, 1 heure, 6 et 24 heures après l'injection de 0 g. 20 d'Sb 0/0 (tableau III).

TABLEAU III

Identité et poids des lapins	Sb injecté par g. de sang, en millièmes de mmg.	Intervalle, en heures, entre l'injection et la prise de sang	Sb trouvé par g. de sang en millièmes de mmg.	Quantité d'Sb 0/0 injecté, présente dans le sang
1. 2.210 g.	3.100	1	252	8,1
2. 2.470 g	3 100	1	356	10,8
3. 2.390 g.	3.200	6	45	1,4
4. 2.950 g.	3.150	6	57	1,8
5. 2.550 g.	3.150	24	23	0,73
6. 2.650 g.	3.160	24	25	0,79

*
* *

Dans le tableau ci-dessous (tableau IV) nous indiquons nos résultats, concernant nos expériences de protection réalisées avec le para-aminophénylstibinate de méthylglucamine, dans l'infection du lapin par *Tr. annamense* normal et *Tr. annamense* résistant.

TABLEAU IV

Virus employé	Dose en cg. Sb par kg.	Nombre d'animaux traités	Intervalle, en heures, entre l'injection et l'infection	Résultats et durée d'évolution, en jours
T. annamense normal.	15	1	1	protection.
	15	1	3	protection.
	15	2	6	1 protection. 1 infection (29 jours).
	15	1	48	infection (35 jours).
	20	1	3	protection.
	20	3	6	2 protections. 1 infection (71 jours).
	20	4	24	2 protections. 2 infections (33 et 34 jours).
	20	1	48	1 infection (15 jours).
T. annamense chimio-résistant.	20	2	1	1 protection. 1 infection (> 88 j.).
	20	3	3	2 protections. 1 infection (53 jours).
	20	3	6	2 protections. 1 infection (> 40 j.).
	20	4	24	4 infections (25, 55, 45 et 38 jours).
	20	2	48	2 infections (9 et 22 jours).

Etude de l'action préventive.

Dans ces expériences, la dose d'antimoine injecté était déterminée par kilogramme de poids vif, après avoir diminué le poids total de l'animal d'une valeur de 100 g., qui représentent assez exactement le contenu gastro-intestinal d'un lapin de 2.000 à 2.500 g. L'observation des animaux protégés n'a jamais été inférieure à 60 jours. Un certain nombre ont dû être sacrifiés fin septembre 1938 pour des raisons impératives, extra-expérimentales.

Les expériences du tableau IV montrent qu'avec la dose massive de 0 g. 20 d'Sb (1), introduite par voie veineuse à quatre animaux infectés, 24 heures après l'injection du médicament, par *Tr. annamense* normal, deux sont protégés indéfiniment et deux sont infectés. Les animaux, ayant reçu la même dose d'antimoine et infectés par *Tr. annamense* résistant, ne sont protégés au maximum que pour des infections éloignées de *six heures* de la médication.

Tableau V

Action curative de la tryparsamide sur T. annamense *normal et* T. annamense *chimio-résistant.*

Virus	Nombre d'animaux	Dose en cg As. par kg	Résultats	Durée de l'évolution totale en jours
Normal.	5 3	15 18,7	guéris guéris	sacrifiés de 40 à 80 jours après le traitement.
Chimio-résistant.	2	15	non blanch.	103 jours le 11 octobre. 1 mort par toxicité
	4	18,7	non blanch.	63 jours-55 jours et deux encore vivants le 77e jour.

Quand on se rapporte au tableau III, on voit qu'après 24 heures la quantité d'antimoine présente dans le sang varie entre 0,73 et 0,79 o/o de la quantité injectée. Après six heures, elle est de 1,4 à 1,8 o/o. D'autre part, il faut observer que, pour l'infection à *Tr. annamense* chimio-résistant, on peut obtenir déjà une infection positive, *même une heure après l'injection médicamenteuse.* Cette technique nous permet donc de mettre en évidence une stibio-résis-

(1) 0 g. 20 d'Sb correspondant à 0 g. 75 du corps.
On injecte une solution à 4 o/o d'Sb d'un corps à 26,5 o/o d'Sb.

tance nette. Cette stibio-résistance n'apparaissait pas d'une façon catégorique par l'emploi de la méthode curative, le seuil de la dose thérapeutique étant égal dans les deux cas (0 g. 15 d'Sb par kg.). Ainsi, on peut mettre en évidence avec le lapin, comme avec la souris, la stibio-résistance au cours du traitement de *Tr. annamense* par la tryparsamide. Il faut cependant reconnaître qu'entre cette stibio-résistance et l'arséno-résistance, il y a une différence considérable de degré, comme le montrent les tableaux V et VI qui correspondent à des expériences relatives à l'action curative et à l'action préventive de la tryparsamide, étudiées parallèlement sur *T. annamense* résistant et sur *T. annamense* normal.

Tableau VI

Action préventive de la tryparsamide sur T. annamense *normal et* T. annamense *chimio-résistant.*

Virus	Nombre d'animaux	Dose en cg. As. par kg.	Intervalle, *en heures*, entre l'injection et l'infection	Résultats	Durée de l'évolution totale, *en jours*
Normal.	1	15	1 heure	protection	
	1	15	3	protection	
	5	15	6	protection	
	5	15	24	1 protection 4 infections	de 41 à 56 jours.
	4	15	48	infections	de 12 à 48.
Chimio-résistant.	2	15	1	infections	18,1 mort par toxicité.
	1	15	3	infection	42.
	4	15	6	infections	44, > 107 et 2 morts précoces par toxicité.
	1	15	24	infection	+ 10.
	1	15	48	infection	16.

Conclusions

1° Nous pouvons conclure de ces recherches que, par la méthode préventive telle que nous en avons exposé la technique, on met plus nettement en évidence que par la méthode curative, la stibio-résistance acquise par *Tr. annamense* au cours d'une préparation d'arséno-résistance.

2° Par la même méthode, on met au surplus en évidence l'extrême activité des composés d'antimoine injectés, ils se montrent

encore préventifs pour le virus normal, alors qu'il ne circule plus dans le sang que 0,73 o/o de l'antimoine injecté.

Ce résultat entraîne à des considérations sur le rapport entre les masses médicamenteuses injectées : Sb ou arsenic (pour l'arsenic voir (1)), et la quantité réellement active des médicaments. La masse injectée paraît nécessaire uniquement à l'entretien, dans le sang circulant et pendant une durée déterminée de temps, de la dose minima active.

3° Ainsi que nous avons déjà eu l'occasion de le dire, malgré la mise en évidence de la stibio-résistance, celle-ci reste relative. Au contraire, quand on observe les résultats curatifs et préventifs obtenus avec la tryparsamide sur les virus normal et résistant, on peut réellement parler d'une arséno-résistance absolue, sinon spécifique. Toutefois, dans ce dernier cas et même non blanchie, une infection à virus résistant est le plus souvent prolongée dans son évolution.

4° Les expériences que nous rapportons ici (tableau II), nous montrent que les doses curatives d'aminophénylstibinate de méthylglucamine, exerçant leur action stérilisante sur *Tr. annamense* normal, sont également actives sur *Tr. annamense* chimio-résistant.

A la vérité, dans ce dernier cas, le pourcentage des guérisons est inférieur, de 25 o/o, à celui des guérisons relatives aux infections par virus normal, mais il ne s'en différencie pas sensiblement.

Discussion.

M. MURAZ. — Un peu en marge de l'intéressante communication de M. LAUNOY, mais s'y rapportant cependant, je crois utile de signaler qu'à l'heure actuelle, en Haute Côte d'Ivoire, l'émétique est systématiquement appliqué, — à titre d'essai et à Ouagadougou seulement, — avant tout traitement arsenical sérié, que celui-ci soit à base de trypoxyl, d'orsanine sodique ou de tryparsamide.

La question vaut d'être suivie de très près puisque, sur les 151.000 trypanosomés actuellement recensés en A. O. F., 70.000 habitent la Haute Côte d'Ivoire (ex Haute-Volta) et que, par des mesures énergiques, plus larges et plus méthodiques que celles qui y furent appliquées au cours de ces dernières années (elles seront cependant fonction du budget qu'on pourra y consacrer), il va être mis en œuvre en Haute-Volta, comme en toute autre région contaminée, un programme adéquat à la gravité de la situation.

(1) L. LAUNOY et Mlle O. FLEURY. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXX, 1937, n° 4, p. 315.

Lefrou applique à ses malades de Ouagadougou mon *traitement-standard* (auquel il faut bien se résigner, faute de moyens suffisants, en personnel spécialisé surtout, en ... budget, tout court), traitement amplifié comme suit :

En une année :

6 injections d'émétique d'aniline (à 0,0015 par kg.) tous les 2 jours.

Puis :

Malades :

En première période. — 3 séries de 10 injections sous-cutanées d'atoxyl, à 1 mois d'intervalle (solution à 1/10e) ; 0,015 par kilogramme, plafond : 1,10, intervalle : 8 jours.

« *Douteux* » (dont L. C.-R. : de 5 à 20 cell.). 3 séries de 12 injections sous-cutanées d'orsanine (solution à 1/10). Intervalle de 1 mois entre la 1re et la 2e ; de 2 mois entre la 2e et la 3e ; 0,02/0,03 par kilogramme, plafond : 2 g., intervalle : 8 jours.

En deuxième période. — 3 séries de 14 injections intraveineuses de tryparsamide, à 1 mois d'intervalle (solution à 20 0/0) ; 0,03/0,04 par kilogramme, plafond : 2 g., intervalle : 8 jours.

Or, par une correspondance-avion toute récente (1er novembre), Lefrou m'apprend ce fait essentiel, que je désirais vous faire connaître à propos de la communication de M. Launoy, c'est que les traitements schématiques, standardisés, que je viens de détailler sommairement, n'ont, chez aucun malade, provoqué l'apparition de troubles oculaires.

Au sujet de ceux-ci, Lefrou a pu établir de très près, aidé en cela d'un confrère ophtalmologiste, le Rév. P. Dr Goarnisson, les constatations que voici.

Observées chez 425 nouveaux trypanosomés, les lésions du fond (papillite, chorio-rétinite, pâleur de la papille) ont donné un pourcentage de 27,3. Recherchées chez des individus non trypanosomés, leur taux (23,8) a été sensiblement égal au précédent, et le Vernes n'a été pathologique que dans 20 0/0 de ces cas-là. Il y a donc un grand intérêt à l'examen préliminaire du fond d'œil avant tout traitement arsenical, et pour la conduite particulièrement prudente du traitement (encore que des amauroses puissent débuter sans signes objectifs constatables), et pour ne pas attribuer à l'arsenication des troubles qui n'en relèveraient pas.

Pour en revenir à ces traitements-standard, à leurs trois séries de 10, ou de 12, ou de 14 injections précédées d'une série à l'émétique, je n'en vois pas la facilité d'application hors des centres de traitement, où se trouvent, éparpillés dans leurs villages, les imposants effectifs de sommeilleux. C'est à étudier de près, dans le sens

(malheureusement, faute de personnel) d'une réduction de 3 à 2 du nombre des séries, peut-être aussi de suppression de cette série-émétique, préliminaire, qui semble bien être un « paravent » contre les dégâts oculaires de l'arsenication. C'est à étudier sur place, où je serai bientôt.

Quoi qu'il en soit, appliquer de tels traitements-standard paraît opportun en A. O. F., à une heure où il est indiqué d'aller vite et fort si l'on veut arriver à des résultats tangibles.

Aux hypnoseries, sur lesquelles sera dirigé par les équipes de prospection et de traitement tout malade non justiciable de ce *traitement de type collectif, social* (en principe des « 2e période » : les amaigris, les bouffis, les psychiques, les grabataires, les cas à liquide céphalo-rachidien irréductible à la normale ...), seront réservés les traitements pluri-médicamenteux ou synergiques, les mordançages par moranylisation des arséno-résistances, les médications adjuvantes de toute sorte (urotropine, salicylate de soude, voire pyrétothérapie ...), bref tout l'arsenal d'*une thérapeutique individuelle* bien dirigée.

On n'éteint pas un incendie avec un compte-goutte, mais avec des seaux d'eau. Ce n'est pas au cours d'un sinistre qu'on songe à détailler à la loupe les meilleures techniques propres à le conjurer. Aux masses de trypanosomés que j'ai tout à l'heure chiffrées, il est impossible, à l'heure actuelle, dans une situation budgétaire critique, d'appliquer un autre traitement qu'un traitement-standard bien surveillé. Lui seul peut réduire assez rapidement le virus en circulation à un taux d'endémicité « acceptable » — tout le problème est là, et c'est un *problème financier d'abord*. Car avant longtemps, vu la complexité de la prophylaxie agronomique, on ne saurait parler d'éradication de la trypanosomiase humaine, à un taux d'endémicité qui dissipe l'inquiétude.

Société Médicale de l'Afrique Équatoriale Française

SÉANCE DU 6 SEPTEMBRE 1938.

A l'occasion du passage du professeur Achard à Brazzaville, la Société Médicale de l'Afrique Equatoriale Française s'est réunie le mardi 6 septembre 1938, dans la grande salle de la Bibliothèque de l'Inspection générale des Services sanitaires et médicaux, sous la présidence de M. le Gouverneur général Reste.

Etaient présents : M. le Gouverneur Solomiac, secrétaire général ; M. Davesne, Directeur de l'Enseignement ; M. Baudot, Directeur du Cabinet, et tout le personnel du Service de Santé de Brazzaville.

M. le Gouverneur général Reste exprime tout le plaisir qu'il ressent de recevoir le professeur Achard au cours de la mission que lui a confiée le Département et qui ne manquera pas d'avoir les meilleurs résultats pour l'Afrique Equatoriale Française.

M. le professeur Achard remercie le Gouverneur général pour ses souhaits de bienvenue et dit combien il est heureux d'assister à la séance qui réunit des membres administratifs et médicaux de l'Afrique Equatoriale Française pour le plus grand bien de tous.

La parole est ensuite donnée au médecin-commandant Saleun pour sa communication sur : Les principaux faits bactériologiques de l'année 1937.

Celui-ci tient d'abord à adresser un respectueux hommage à la mémoire du professeur Mesnil dont tant de médecins coloniaux ont pu suivre l'enseignement, apprécier la bienveillance et bénéficier du soutien qu'il ne leur marchandait jamais.

M. le Gouverneur général s'associe à ces paroles ; il rappelle combien l'Afrique Equatoriale Française est particulièrement redevable au professeur Mesnil, tant par ses travaux sur la trypanosomiase que par l'intérêt qu'il ne cessait de porter à l'Institut Pasteur de Brazzaville.

Reprenant la parole, le médecin-commandant Saleun expose les travaux effectués en 1937 sur la rage, la diphtérie, la fièvre exanthématique et la fièvre jaune avec isolement de la première souche de virus amaril de l'Afrique Equatoriale Française. Il insiste sur la

question du paludisme qui sévit, dans des proportions très élevées, sur toute l'étendue de l'Afrique Equatoriale Française.

Il donne, enfin, des précisions sur l'importance des fabrications de l'Institut Pasteur et notamment la préparation de 60.000 doses de vaccin anti-méningococcique en partant des souches locales.

M. le Gouverneur général remercie le médecin-commandant Saleun de sa communication et désire encore une fois souligner combien l'Institut Pasteur rend d'éminents services aux populations de l'Afrique Equatotiale Française.

Il donne ensuite la parole au médecin-commandant Bordes pour son exposé sur les principaux faits médicaux de l'année 1937.

Le médecin-commandant Bordes reprend d'abord la question du paludisme dont il signale l'étendue, la ténacité, mais aussi la bénignité caractérisée par un petit nombre de fièvres bilieuses hémoglobinuriques et d'accès pernicieux. Il passe ensuite, en revue, les maladies les plus communément observées en Afrique Equatoriale Française : les pneumococcies ; les helminthiases qui sont tellement généralisées et dont l'importance sur la mortalité est certainement très grande par la déficience générale de l'organisme qu'elles entraînent; le rhumatisme articulaire aigu très courant. Il signale, enfin, quelques faits particuliers à l'an 1937 : un cas de fièvre jaune, un cas de méningite à *Diplococus crassus*, un cas de méningite lymphocytaire terminé par la guérison et en liaison possible avec une insolation.

Après avoir remercié le médecin-commandant Bordes et rendu hommage à ses qualités de clinicien et à son dévouement auprès des malades, le Gouverneur général Reste donne la parole au médecin-capitaine Ribo, médecin-chef du Centre d'Hygiène de Brazzaville.

Le médecin-capitaine Ribo décrit la disposition générale de la ville, traversée par des ravins à eau courante en certains points, parsemée, dans le quartier dit de la Plaine, de zones marécageuses; il indique les mesures de comblement et de drainage actuellement entreprises et l'action de la brigade antilarvaire.

Il aborde ensuite la question des maladies sociales, tuberculose, alcoolisme, prostitution en entremélant ses constatations de quelques aperçus originaux sur le rôle des chefs de village et des agents de police dans quelques-uns de ces domaines. Il termine par un bref exposé de quelques questions démographiques.

Le Gouverneur général tient à déclarer au médecin-capitaine Ribo combien il est satisfait des efforts soutenus qu'il ne cesse d'apporter dans son service d'hygiène.

Dans une dernière communication, le médecin-général Cazanove fait un tour d'horizon médical et médico-administratif de l'Afrique Equatoriale Française.

Il expose succinctement la situation de la méningite cérébro-spinale, de la grippe, des pneumococcies, du paludisme, des parasitoses intestinales et souligne les ravages qu'elles causent tant chez les adultes que chez les enfants. Quant à la maladie du sommeil, elle est, comme au Congo Belge, en décroissance manifeste. Peut-être faut-il en chercher la cause dans l'influence des périodes de sécheresse sur l'évolution de la mouche tsé-tsé. En ce qui concerne les maladies sociales, il note la progresssion de la tuberculose, les succès obtenus par le traitement spécifique des femmes enceintes, et la faillite du système de l'isolement et du traitement des lépreux dans les villages agricoles.

Au point de vue administratif, le médecin-général Cazanove remarque qu'il n'existe en Afrique Equatoriale Française ni médecins, ni sages-femmes, ni infirmières-visiteuses indigènes. Les infirmiers indigènes, ainsi que vient de le démontrer un récent concours d'Aides de Santé, sont de qualité inférieure ; quant aux infirmières, sachant seulement lire et écrire, on ne peut même pas en parler, puisque jusqu'à ces derniers temps, il n'y avait pas en Afrique Equatoriale Française d'écoles de filles. Ainsi, dans son travail, le médecin se trouve, sans aide réellement efficace, en contact direct avec l'Indigène. Il est obligé de tout faire, sous un climat pénible et débilitant, dans des conditions d'existence souvent précaires, avec des moyens souvent trop limités. On peut espérer que cette situation prendra bientôt fin puisque 3 élèves de l'Ecole Edouard Renard vont former bientôt la première promotion de l'Ecole de médecine de l'Afrique Equatoriale Française. Mais en attendant ces temps favorables, on ne peut compter que sur le personnel médical européen.

En levant la séance, le Gouverneur général exprime encore sa satisfaction d'avoir assisté à une réunion si intéressante et émet le désir de la voir se renouveler bientôt.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 14 DÉCEMBRE 1938

PRÉSIDENCE DE M. E. ROUBAUD, PRÉSIDENT.

INFORMATIONS

COMMISSION DE LA MALADIE DU SOMMEIL

La Commission de la Maladie du Sommeil, constituée par la Société de Pathologie exotique à la demande de M. le Ministre des Colonies et composée de MM. M. BLANCHARD, G. BOUET, G. BOUFFARD, E. BRUMPT, J. CECCALDI, E. FOURNEAU, L. LAUNOY, G. LAVIER, A. LECOMTE, E. MARCHOUX, P. MOLLARET, M. MURAZ, E. ROUBAUD et J. TREFOUËL, se réunira au Ministère des Colonies à la date du 21 décembre 1938.

COTISATIONS

Conformément aux modifications apportées aux Règlements et Statuts par l'Assemblée Générale du 9 novembre 1938, le prix des cotisations pour l'année 1939 est porté à 50 francs.

ÉLECTIONS

Elections de Membres Titulaires

Sont élus :

MM. M. Baltazard, Ch. Berge, Bodet, P. Delbove, J. Ceccaldi, G. Fabiani, M. Mathis.

Election d'un Membre Associé Etranger

Est élu :

M. Ed. Escomel.

Elections de Membres Correspondants Etrangers

Sont élus :

MM. L. van den Berghe (Belgique), Ed. Grasset (Suisse), E. H. Hinman (Etats-Unis), K. Khaw (Chine), M. Petzetakis (Grèce), Iyengar (Indes).

* * *

Commission de Contrôle

Sont élus, pour 1939 :

MM. E. Cesari, C. Mathis et C. Perard.

PRÉSENTATIONS

FILM SUR LES CHAMPIGNONS PRÉDATEURS DE NÉMATODES

Par J. COMANDON et P. de FONBRUNE

MM. J. Comandon et P. de Fonbrune présentent un film sur les champignons prédateurs de Nématodes du sol : conditions de formation des organes de capture, formation de gluaux ou de pièges collants. Les champignons étudiés dans ce film ont été isolés du terreau du jardin de l'Institut Pasteur de Garches. Deux des espèces de champignons étudiés forment des pièges en collets ou

garrots : *Dactylaria brochopaga* et *Dactylella bembicodes*. Trois autres forment des pièges collants ou gluaux : *Dactylella ellipsospora* Grove, *Arthrobotrys oligospora* Fresenius (1850) et *Stylopaga hadra* Drechsler.

Les captures spontanées ou expérimentales des nématodes ont été étudiées sous le microscope et aux plus forts grossissements, grâce à des microcultures dans la « chambre à huile de paraffine » et à l'aide du micro-manipulateur pneumatique de DE FONBRUNE.

*
* *

A la suite de la présentation du film de MM. COMANDON et DE FONBRUNE, M. MURAZ a fait l'observation suivante :

La microcinématographie, d'un intérêt véritablement passionnant, que vient de nous présenter et de nous commenter M. COMANDON, me remet en mémoire une communication que je fis en 1935 à la *Société des Africanistes* sous le titre *Remarque sur un champignon, ceinture de parade.*

Comme il y était question d'un *phénomène macroscopique de même ordre* et presque aussi singulier que ces luttes microscopiques que nous fait connaître M. COMANDON — véritables luttes pour la vie de l'infiniment petit, avec ses embuscades et ses pièges — je ne crois pas inutile de vous le signaler et de vous dire l'essentiel de cette observation.

En 1926, j'adressai d'Afrique Equatoriale à mon éminent ami le Professeur ROUBAUD des échantillons de soi-disant « *pattes-de-fourmis* » *d'environ un mètre de long*. Ainsi, du moins, les appelaient les indigènes de la Haute-Sangha. Depuis longtemps (?), ils avaient été frappés par la présence de ligaments noirs, fins, longs et brillants, qui prolongeaient démesurément les pattes de fourmis momifiées sur des brindilles d'arbres forestiers. J'avais remarqué qu'aux jours de fête la plupart des danseurs, à Nola, portaient des ceintures, tressées ou non, faites de minces lacets couleur de jais. J'interrogeai. On me renseigna. Un matin, accompagné des Bayas qui m'avaient instruit de cette bizarre particularité, je partis en pirogue pour Bayanga, village situé sur la Sangha, entre Nola et Ouesso, où l'on trouvait, paraît-il, les plus belles « pattes-de-fourmis », les plus longues ceintures de danses.

En effet, à deux heures de Bayanga, en pleine forêt équatoriale, mes guides s'arrêtèrent et découvrirent en quelques instants, au bord même de notre piste, les « pattes » recherchées. J'observai que ces longs fils noirs, étrangement analogues à un poil d'éléphant (et par leur aspect luisant, et par leur section macroscopique) étaient en effet issus des pattes de grosses fourmis noires

(*Paltothyreus tarsatus*), dites communément « fourmis-cadavres ». Il en sortait aussi, mais sous une forme très brève, du thorax de ces insectes et, par endroits, de légères nodosités rompaient l'uniformité du diamètre de ces filaments.

Je pensai tout de suite qu'il s'agissait là d'un mycélium dont les imperceptibles renflements étaient les sclérotes. J'en fis une assez ample récolte que j'envoyai, peu après, à M. Roubaud, pour détermination.

Le 10 novembre 1926, M. Roubaud communiqua à notre Société son étude sur ce « champignon entomophyte, parasite des fourmis en Afrique équatoriale », champignon assimilé à un stroma de *Cordiceps*.

Par elle, d'ailleurs, j'appris que cette observation paraissait être la première en date, en ce qui concernait du moins la forme géante de cette formation mycélienne. M. Roubaud rappela, en effet, que J. Bequaert (*in* Wheeler) avait signalé (*Bull. Amer. Mus. Nat. Hist.*, t. XLV, 1921-1922) ce parasitisme curieux des fourmis-cadavres : « It is by no means rare, from my own experience and that of MM. Lang et Chapin, to find dead specimen of *Paltothyreus tarsatus* firmly attached with their closed mandibles to a leaf, a grass-stalk or a stick, several inches or a few feet above the ground, while a long-stalked *Cordiceps* protrudes from the body... The stroma of the fungus grows out of the side of the thorax, as a rule between one of the coxal articulations. It is a slender stalk, 2 cm. or more long, and ends in a club-shaped fructification bearing the ascocarps ».

M. Roubaud terminait ainsi sa note de détermination :

« Bequaert attire, avec raison, l'attention sur le fait curieux que *Paltothyreus tarsatus*, quoique d'habitude strictement terrestre, est trouvé fixé aux végétaux, au-dessus du sol, lorsqu'il meurt parasité par le *Cordiceps*. Mais il ne fait pas mention d'un stroma géant, développé en liane au voisinage des fourmis parasitées. L'observation recueillie dans l'Oubangui par le docteur Muraz paraît pour ces insectes jusqu'ici inédite ».

Ces échantillons de *liane-patte-de-fourmis* sont visibles dans les collections du professeur Roubaud. J'ai pensé que ce phénomène macroscopique d'entomomycologie vous intéresserait, moins certes, cependant, que l'admirable microcinématographie, sur une question semblable, qu'a fait projeter sur cet écran M. Comandon.

PRÉSENTATION D'UN VAMPIRE VIVANT (*DESMODUS ROTUNDUS ROTUNDUS* E. GEOFFROY)

Par C. ROMAÑA

M. le professeur E. Roubaud a pensé que la présentation de cet exemplaire vivant du vampire *Desmodus rotundus rotundus* E. Geoffroy, avant que nous ne le soumettions à diverses expériences pouvant mettre sa vie en danger, serait susceptible d'intéresser la Société.

Habitat et Capture.

Notre *Desmodus* provient du Chaco Argentin où il a été capturé avec d'autres exemplaires de la même espèce. Son transport jusqu'à Paris s'est réalisé sans aucune difficulté. Il a été nourri, pendant la traversée, avec du sang défibriné conservé à la glacière. Il paraît actuellement parfaitement acclimaté à la vie de laboratoire.

Ce vampire a été capturé dans la cave d'une vieille laiterie abandonnée depuis longtemps, laiterie d'une maison rurale du Chaco de la Province de Santa Fé. Et nous disons du Chaco de Santa Fé car le Chaco est une vaste région située au centre de l'Amérique du Sud et qui appartient à trois républiques : le Paraguay, la Bolivie et l'Argentine ; nous devons ajouter que notre Chaco Argentin s'étend sur plusieurs provinces du Nord de la République.

Ce *Desmodus* recherche toujours les endroits sombres et tranquilles, dans le voisinage des cours d'eau. Il choisit pour demeure des creux d'arbres et des maisons abandonnées.

Il n'est pas facile de le capturer, car le Chaco, région subtropicale, est recouvert de forêts épaisses ; trouver l'endroit précis où se cache le vampire est déjà une entreprise ardue par elle-même.

Les vampires s'accrochent aux endroits les plus élevés formant de véritables grappes. Le sol situé sous ces peuplements est toujours recouvert d'une couche épaisse d'excréments. Dans le gîte où nous avons capturé cet exemplaire la couche d'excréments atteignait une épaisseur d'environ un demi-mètre, et exhalait une forte odeur d'ammoniaque.

Dans le même endroit nous avons pu observer un oiseau de proie nocturne, semblable au hibou européen, se nourrissant de *Desmodus*. Un hibou de cette espèce tué par le docteur Rottgard renfermait dans son estomac des restes de ces chéiroptères.

Nous croyons qu'il faut aussi compter les chats parmi les ennemis de ce type de chauve-souris, car nous avons pu observer d'abondants excréments de chats dans la cave précitée.

Le *Desmodus* qui se nourrit exclusivement de sang s'attaque au bétail dans les pâturages de la région, et exceptionnellement à l'homme.

Les vampires comme agents transmetteurs de maladies.

Après les études réalisées au Brésil (1) et dans l'île de la Trinité (2), on a pu établir d'une façon absolue l'intervention des *Desmodus* comme hôtes intermédiaires de la rage paralysante des bovins, ainsi que dans la transmission chez l'homme de cette même maladie. En Amérique du Sud, l'épidémie de rage paralysante appelée aussi « mal de Caderas » des bovins, s'est étendue au Brésil, au Paraguay et au Nord de l'Argentine, pendant ces dernières années. Il y a coïncidence entre l'extension géographique de la maladie et l'extension régionale des *Desmodus*. Dans ces régions on ne trouve pas de descriptions de cas de rage humaine produite par la morsure de *Desmodus rotundus*, peut-être parce qu'on ignore qu'il en est un des transmetteurs.

En outre, Dunn (3) a signalé une autre espèce voisine de vampire de Panama (*Desmodus rotundus murinus* Wagner) comme agent transmetteur de la « murrina » ou « darrengueira », infection trypanosomique des chevaux causée par *Trypanosoma hippicum*.

Nous avons pu infecter facilement au Chaco des *Desmodus* en les appliquant sur des chevaux infectés de *Trypanosoma equinum*, agent du « mal de caderas » des chevaux (4).

Nous avons pu aussi transmettre l'infection par la morsure de ces *Desmodus* infectés à des chevaux et à des cobayes sains.

L'infection trypanosomique chez quelques-uns de ces exemplaires de *Desmodus* a duré longtemps. Cette infection a été au début très intense, mais sa fin a été marquée par la diminution et même la disparition complète des parasites dans la circulation sanguine du vampire.

L'infection provoquée chez les *Desmodus* n'a pas exercé d'influence sur leur état général. L'appétit est resté le même ; il s'est, au contraire, accru chez quelques-uns.

Conclusions

L'étude de la biologie de notre animal est encore incomplète. Le rôle qu'il peut jouer dans la propagation ou la conservation des virus d'autres maladies de l'homme ou des animaux n'a pas encore été étudié.

Desmodus ♂ lapant du sang défibriné.



Desmodus rotundus rotundus Et. Geof. en cours d'alimentation sanguine sur un cobaye
(On remarquera la lésion produite par la morsure).

Nous sommes en train de faire quelques recherches, dans le laboratoire du professeur E. Roubaud, sur la propriété anticoagulante de la salive de vampire.

Nous croyons que l'étude du sang de *Desmodus* considéré dans ses rapports avec l'alimentation exclusivement hématique offre un grand intérêt. Et nous pensons que les recherches expérimentales pourront être poursuivies étant donné que cet animal supporte très facilement la captivité (1).

Bibliographie

(1) *Instituto de Biologia Animal.* Brasil, 1934.

(2) Eric de Verteuil and F. W. Urich. — The study and control of paralytic rabies transmitted by bats in Trinidad, British West Indies. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 21 nov. 1935.

(3) H. Lawrence Dunn. — Experiments in the transmission of *Trypanosoma hippicum* Darling with the vampire bat *D. rotundus murinus* Wagner as a vector in Panama. *Journ. Prev. Med.*, vol. VI, n° 5, sept. 1932.

(4) J.-L. Acosta et C. Romaña. — Infeccion del murciélago *D. rotundus rotundus* (E. Geoffroy) por *T. equinum* (Elmassiani) y trasmisión del « Mal de Caderas » por su mordedura. Nota previa. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, Agosto 1938, et *Profilassi*, anno XI, fasc. 2, Marzo-Abril 1938.

(1) L'ensemble de ces observations a été effectué avec le docteur J.-L. Acosta au cours de nos recherches sur les vampires dans le Chaco argentin.

COMMUNICATIONS

ÉTUDE DE SOUCHES DE STREPTOCOQUES ISOLÉES DE CAS DE LYMPHANGITE ENDÉMIQUE DES PAYS CHAUDS

Par H. FLOCH

Lors d'une étude générale sur le diagnostic différentiel des streptocoques, pneumocoques et entérocoques, étude faite à l'Institut Pasteur, en collaboration avec M. Cotoni, nous avons eu l'occasion d'étudier spécialement 2 souches de streptocoques, que M. le Médecin-Commandant Jolly a bien voulu nous faire parvenir du Laboratoire de Pointe-à-Pitre ; nous tenons à le remercier ici. Ces 2 souches provenaient de la ponction d'adénites, si fréquentes au cours de la lymphangite endémique aux Antilles ; toutes deux (dénommées ici souches 1 et 2) avaient des caractères très voisins.

Caractères morphologiques.

En milieux liquides (milieu T), il s'agit de gros cocci ronds, immobiles, Gram-positifs, rarement isolés, groupés généralement en diplocoques ou en courtes chaînes de diplocoques, chaînes elles-mêmes isolées ou disposées en amas ; les plus longues chaînettes comportaient une dizaine d'éléments microbiens.

Sur gélose T ou gélose-sang, la morphologie était sensiblement la même. Cet aspect correspondait à la phase « smooth » des cultures, telle que l'ont décrite Dawson, Hobby et Olmstead (1938). L'aspect différait notablement dans la phase « mucoïde », au point qu'il était vraiment difficile d'y reconnaître un streptocoque : les chaînettes diminuaient alors de taille, les cocci se groupant plutôt en amas irréguliers. C'est surtout dans cette phase mucoïde que les germes présentaient en abondance des formes de division (aspect de diplocoques en grains de café). Il est permis de se demander si ces formes ne sont pas à l'origine de la description du dermo-lymphocoque de Le Dantec et Dufougeré. En effet, par comparaison avec un grand nombre de souches françaises de streptocoques étudiées, les deux souches de la Guadeloupe nous ont paru fournir avec une particulière facilité la variante muqueuse.

Caractères culturaux.

L'aspect normal (phase « smooth ») était classique : petites colonies translucides sur milieux solides ; en milieu T, aspect trouble et grumeleux du liquide, avec dépôt s'émulsionnant mal, grumeaux volumineux. Sur la gélose T récente, très humide et mieux encore sur la gélose T au sang, fraîche et humide aussi, les colonies isolées pouvaient atteindre 5 mm. en diamètre et offraient un aspect lisse et muqueux. Ces colonies repiquées en milieu T donnaient une culture d'aspect spécial : milieu transparent, dépôt muqueux très abondant, s'élevant en grosse vrille par agitation mais s'émulsionnant à peine. Nous avons vu que l'aspect microscopique était changé. Ces colonies, repiquées sur gélose, redonnaient rapidement des cultures d'aspect commun au double point de vue macroscopique et microscopique.

Caractères biochimiques.

Nos 2 souches ne se développent pas sur les milieux hostiles, dont l'emploi est recommandé par Sherman pour l'étude des streptocoques et entérocoques : lait additionné de 1 o/oo de bleu de méthylène, eau peptonée glucosée à pH = 9,6, milieux salés à 6,5 o/o (en l'espèce eau peptonée glucosée salée). Aucune des 2 souches ne se développe à 45° ni ne résiste une demi-heure à 60°.

Insolubles dans les sels biliaires, elles ne produisent pas d'eau oxygénée en bouillon-sérum dans les 48 premières heures de leur développement, comme il est normal, mais en produisent cependant d'une façon faible et tardive (vers le 10e jour). Comme les autres souches de streptocoque, elles n'ont aucun pouvoir inhibiteur sur le développement du *B. subtilis*. Elles sont par contre fortement hémolytiques (cultures en milieu T, en bouillon-sérum, et sur gélose au sang selon la technique de Brown).

Comme plusieurs streptocoques hémolytiques du groupe A que nous avons étudiés, les 2 souches coagulent le lait autoclavé, très rapidement, en produisant un caillot dur, rétractile, avec exsudation du lactosérum, caillot non soluble dans les alcalis ; ce sont là tous les caractères du caillot diastasique. Sans action sur la gélatine, les 2 souches sont fibrinolytiques pour la fibrine humaine. Signalons de plus qu'elles ne dédoublent pas l'hippurate de sodium (milieu et technique de Ayers et Rupp) et produisent de l'ammoniaque aux dépens des peptones.

L'action sur diverses substances hydrocarbonées et les glucosides a été étudiée en milieux liquides, après 6 jours d'incubation (sauf

pour l'esculine où la lecture est faite après 48 heures et pour l'amidon après 24 heures). Les 2 souches respectent mannite, sorbite, glycérine, inuline, xylose, arabinose et raffinose, et par contre attaquent glucose, saccharose, lactose, maltose, tréhalose, amidon et esculine.

Identification. Caractères sérologiques.

En comparant les caractères biochimiques de nos souches aux caractères figurant dans les tableaux de SHERMAN, on arrivait facilement à la conclusion qu'elles appartenaient au groupe A ou au groupe G de LANCEFIELD, sans pouvoir trancher la question. Or DAWSON signale qu'on ne peut obtenir de variantes mucoïdes avec les streptocoques du groupe G; cela nous permettait de penser que nous étions en présence de germes du groupe A, c'est-à-dire de *Streptococcus pyogenes*, car c'est avec une extrême facilité que nous obtenions des variantes mucoïdes. Le professeur GRIFFITH, à Londres, a bien voulu, ce dont nous le remercions sincèrement, sur la demande de M. COTONI, identifier nos souches sérologiquement. Il s'agit bien de streptocoques du groupe A (LANCEFIELD). On sait en outre que GRIFFITH a isolé par la méthode de l'agglutination plus d'une vingtaine de types de streptocoque hémolytique dans ce groupe A; or nos 2 souches ne rentrent pas, d'après GRIFFITH, dans les groupes isolés par lui.

Pouvoir pathogène expérimental.

La souche 1 est plus pathogène que la souche 2; en effet, sur 6 souris inoculées par voie sous-cutanée avec des dilutions de culture variant de $\frac{1}{10}$ à $\frac{1}{1000}$ cm^3, la souche 1 en tue 5 en un temps moyen de 4 heures; dans les mêmes conditions, la souche 2 tue aussi 5 souris sur 6 mais seulement en un temps moyen de 6 jours.

Un lapin, recevant 1 cm^3 de culture de 24 heures de la souche 1 par voie veineuse, est mort en 36 heures; un second lapin est mort en 24 heures, ayant reçu la même dose par voie sous-cutanée. Par contre un lapin inoculé à l'aide de 1 cm^3 de la souche 2 par voie veineuse, maigrissant de 600 g. en 2 semaines. La dose de 1/2 cm^3 par voie veineuse ne tue pas le lapin, avec 1 ou 2 : on observe un simple amaigrissement. Chez les animaux qui succombent, on peut mettre en évidence le streptocoque soit par examen direct dans le sang ou la rate, soit par culture du sang ou du cerveau.

2 cobayes ont été inoculés sous la peau (1/2 et 1 cm^3) de cul-

ture sans autre résultat qu'une tuméfaction et une rougeur locales.

Nous avons étudié d'autre part, chez les lapins qui résistaient, l'effet des réinoculations successives sous la peau d'une même région ; 5 lapins ont subi ces réinoculations à l'oreille, un sous la peau du flanc. Nous avons traité d'autres animaux avec de petites doses par voie sous-cutanée ou intradermiqne. Tous ces animaux résistèrent fort bien par la suite à des doses variant de un quart à trois quarts et même 1 cm^3 de culture jeune.

L'injection par voie dermique n'a amené la formation que de petits nodules, au maximum de la taille d'une lentille, à centre jaune, entourés d'une petite zone rose qui ne laissait aucune trace 48 heures à 3 jours plus tard. Les premières inoculations sous-cutanées donnaient simplement une réaction locale ; dès que celle-ci était achevée, une réinoculation était pratiquée. Vers la troisième, la quatrième inoculation, et surtout chez deux animaux, une véritable « crise lymphangitique » se manifesta ; elle récidiva ensuite après chaque réinoculation : l'oreille était rouge, infiltrée, chaude, tombante, présentant dans certains cas des phlyctènes, des lésions impétigineuses, de la desquamation, mais surtout on constatait une adénite auriculaire à la palpation ; le ganglion ou les ganglions étaient durs, nettement limités. Ils augmentaient de volume après les inoculations successives au point de devenir visibles malgré les poils ; lorsque les animaux furent sacrifiés, on put constater la présence de streptocoques rares ; jamais l'adénite ne suppura. Entre les inoculations, après la disparition de la phase aiguë, l'oreille restait infiltrée. Dans un cas, à ce moment, nous pratiquâmes une injection intra-veineuse dans l'oreille opposée : cette injection déclencha une poussée de « lymphangite » de l'oreille préparée. Un mécanisme voisin serait peut-être en jeu dans les cas où l'adénite semble précéder l'apparition du placard lymphangitique.

Il faut remarquer qu'après certaines inoculations sous-cutanées, apparut une petite induration bien limitée, persistante, qui contenait un magma blanc crémeux très compact, où il était très difficile de mettre en évidence le streptocoque même par culture. Fait notable, nous n'avons jamais constaté de pus séreux classique malgré près de 80 injections à doses très diverses. Le lapin injecté dans le flanc n'eut que des lésions circonscrites, mais après quelques injections présenta sur tout le corps une desquamation intense, la peau étant extrêmement rugueuse.

Après une quinzaine d'injections nous dûmes sacrifier les animaux ; M. Bablet voulut bien étudier histologiquement les oreilles injectées, nous l'en remercions très sincèrement. En plus d'îlots histiocytaires, d'infiltration diffuse lympho-plasmocytaire, d'irrita-

tion endothéliale, de dilatation des capillaires, il a constaté une sclérose du derme. LAPEYRE dans son étude sur l'éléphantiasis ne pense pas que le facteur microbien soit suffisant, car il serait incapable de causer de sclérose du derme ; LAPEYRE pense que celle-ci, c'est-à-dire finalement le véritable éléphantiasis, est dû à une infection mycosique surajoutée. Nos lapins ont eu des poussées successives de lymphangite streptococcique dans la même région, or on y constate une sclérose dermique, sans intervention, évidemment, d'un élément mycosique. Le facteur microbien est suffisant pour causer cette lésion.

Toxicité expérimentale chez la souris.

Par la méthode de J. WELD (inoculation intra-veineuse à la souris d'extraits sériques microbiens, après culture dans un milieu particulier), les 2 souches se sont montrées toxiques, surtout la souche 2. Nous avons observé avec un demi centimètre cube, la mort fréquente de la souris et les lésions habituelles : urine sanglante dans la vessie, congestion du rein.

CONCLUSIONS

2 souches de streptocoque hémolytique, isolées de lymphangite épidémique des pays chauds, ont été classées dans le groupe A de LANCEFIELD, qui se compose surtout de streptocoques humains d'origine pathologique. Ces 2 souches présentent cependant la particularité de ne rentrer dans aucun des types sérologiques de GRIFFITH. Comme autres caractères intéressants, il faut signaler la virulence des 2 souches pour les animaux de laboratoire (souris, lapin), caractère inconstant, comme on le sait, chez les streptocoques humains d'origine pathologique. Notons que les premières inoculations, si elles ne tuaient pas les lapins, causaient un amaigrissement intense, mais que ces animaux ont supporté les réinoculations successives et présenté des lésions locales rappelant singulièrement la « crise » de lymphangite endémique. Il faut rapprocher de ces constatations les faits observés en clinique humaine : les lymphangitiques, les éléphantiasiques hébergent dans leurs lésions locales, leurs ganglions et souvent même leur sang des streptocoques virulents et cependant les complications redoutables et bien connues des streptococcies sont extrêmement rares chez eux.

En clinique humaine les suppurations sont également rares. L'adénite devient souvent énorme et reste dure, d'où le terme d'adénite « crue », qui lui a été assigné. Expérimentalement nous

avons pu constater l'incapacité quasi constante des germes étudiés à fournir une suppuration streptococcique franche. Les petites indurations obtenues contenaient un magma de la consistance du mastic. A la suite des réinoculations, l'oreille, une fois passée la période aiguë, ne se désinfiltrait plus complètement et on put constater après un maximum d'une quinzaine d'inoculations, notamment, une sclérose du derme. Pour expliquer la pachydermie de l'éléphantiasis, on ne voit donc pas la nécessité de faire intervenir une infection mycosique surajoutée.

Enfin il faut souligner l'aspect morphologique de ces germes ; les éléments étaient très volumineux, ronds, fréquemment en voie de division (diplocoques en grains de café) ; cet aspect dû au fait que les souches se présentaient volontiers à la « phase mucoïde », explique très probablement la description du « lymphodermocoque ».

BIBLIOGRAPHIE

L. COTONI et H. FLOCH. — Sur le diagnostic différentiel des Pneumocoques, Streptocoques et Entérocoques. *Ann. Inst. Pasteur*, t. LXI, 1938 (paraîtra prochainement).

DAWSON, HOBBY et OLMSTEAD. — *J. Inf. Dis.*, t. LXII, mars-avril 1938, p. 138.

LAPEYRE. — Eléphantiasis tropical. *Journ. Chirurgie*, 1937.

SHERMAN. — *Bact. Reviews*, t. I, n° 1, déc. 1937.

Travail du service du Docteur COTONI
Institut Pasteur.

MÉNINGITE A BACILLE DE PFEIFFER A LA MARTINIQUE. TRAITEMENT PAR L'α (P. AMINO-PHÉNYL-SULFAMIDO) PYRIDINE. GUÉRISON.

Par E. MONTESTRUC, M. DE PALMAS et D. GARCIN

Les méningites causées par le bacille de PFEIFFER (*Hæmophilus influenzæ*) sont loin d'être une rareté sous les tropiques. GIRARD et JOUSSET (1), BOURDIN (2) en ont observé à Madagascar, TISSEUIL (3) à la Guyane, M. BLANCHARD et A. RIVOALEN (4) en Afrique Occidentale Française.

A la Martinique, en une seule année, nous en avons observé 4 cas, tous authentifiés par le laboratoire, 3 fois par les caractères morphologiques et culturaux du germe contenu dans le liquide

lombaire, une fois par les seuls caractères morphologiques de ce germe.

Les 3 premiers cas se sont terminés par la mort. Le quatrième petit malade — car il s'est toujours agi de jeunes enfants — a guéri. C'est son observation que nous rapportons aujourd'hui parce que, croyons-nous, elle confirme le magnifique avenir qui s'ouvre à la thérapeutique antibactérienne moderne.

Déjà, au mois d'avril dernier, chez un des malades signalés plus haut, l'un de nous avait conseillé au médecin traitant d'instituer un traitement à la soluseptazine ; mais ce traitement avait été trop tardif pour être efficace — plus de 10 jours après le début de la maladie —, le mal ayant déjà causé certainement des lésions irréparables.

Aussi bien, H. W. Everly Jones (5) avait signalé que sur 6 cas de méningite à bacille de Pfeiffer, un seul, traité à l'aide d'un médicament du groupe des sulfamides, avait guéri.

C'est pourquoi, des comprimés de dagenan ayant été adressés à l'Institut d'Hygiène pour expérimentation, nous avons pensé les utiliser chez un jeune enfant atteint d'une méningite à bacille de Pfeiffer dont voici l'observation :

J.-C. Men..., âgé de deux ans et demi, entre à l'hôpital Colonial Albert-Clarac, le dimanche 6 novembre 1938, présentant un syndrome méningé net.

Le 1er novembre, il avait été exposé à la pluie et avait pris froid. Le soir, la température s'était élevée et le lendemain, l'enfant se plaignait de la tête, en même temps que survenait un catarrhe oculo-nasal.

Les jours suivants, les phénomènes inflammatoires des voies respiratoires supérieures s'amendaient, mais la céphalée persistait. Il y avait aussi une constipation opiniâtre, rebelle aux vermifuges et aux purgatifs.

Le samedi 5 novembre, l'enfant était vu à la consultation de l'hôpital Colonial sans autres signes qu'une violente céphalée frontale et un léger état saburral. Une formule leucocytaire pratiquée à ce moment, donnait :

Grands mono.	4 o/o
Lympho. et moyens mono. . . .	31 o/o
Poly-neutrophiles.	61 o/o
Poly-éosinophiles.	4 o/o

Cependant, dans la journée, la température s'élevait progressivement et atteignait 40°3 à 16 heures ; pouls : 130. Survenaient alors des vomissements à type méningitique, quelques secousses musculaires, sans autres signes méningés. On prescrit un comprimé de rubiazol et un suppositoire à la quinine.

Le dimanche, 6 novembre au matin, le tableau méningitique est au complet et le petit malade entre à l'hôpital.

La température est à 39°6 ; le pouls bat à 120 ; l'enfant est couché en chien de fusil ; il y a de la photophobie, de la raideur de la nuque, une ébauche de Kernig qui s'accentuera dans les heures qui suivront, de l'incontinence d'urine ; la constipation persiste.

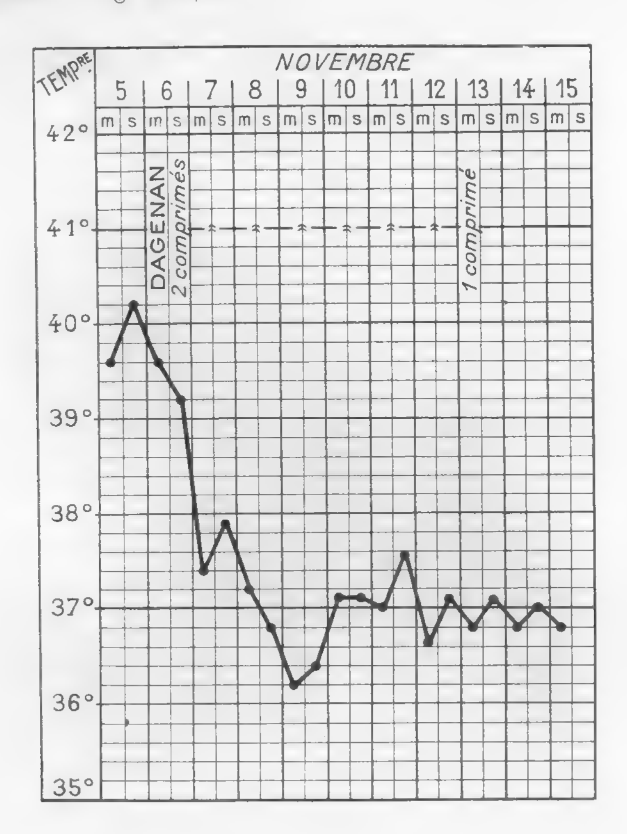
Une ponction lombaire pratiquée aussitôt montre un liquide céphalo-rachidien non hypertendu, très louche, dont l'examen de laboratoire montre des altérations extrêmement importantes :

Leucocytes : incomptables à la cellule de NAGEOTTE.

Polynucléaires : 88 o/o.

Mononucléaires : 12 o/o.

Albumine : o cg. 85 o/oo.



L'examen du culot de centrifugation montre la présence d'une flore microbienne très abondante et composée d'éléments de très petite taille à la fois sous la forme cocciforme et sous la forme de bacilles en navette, GRAM négatif.

Des tubes de gélose simple et de gélose sanglante sont ensemencés.

Aucun développement sur gélose simple.

Sur gélose sanglante, développement en 24 heures de toutes petites colonies, arrondies, transparentes, isolées. Les jours suivants, ces colonies n'auront aucune tendance à devenir confluentes. L'examen microscopique de ces colonies montre les mêmes éléments que ceux montrés par l'examen du culot de centrifugation du liquide lombaire auxquels sont venues s'ajouter quelques formes bacillaires courtes.

La provenance de ce germe, son aspect morphologique, sa faculté de

pousser facilement sur les milieux au sang et de ne pas se développer sur les milieux ordinaires, ont permis de le considérer comme un *bacille de* PFEIFFER.

Le dagenan est aussitôt administré et sera continué ainsi pendant 7 jours, à la dose de deux comprimés de 0 cg. 50 par jour, en quatre prises quotidiennes.

En même temps, est institué un traitement symptomatique (glace sur la tête, coramine, goutte à goutte intrarectal).

Le lundi 7 novembre, au réveil, après une nuit relativement bonne au cours de laquelle la céphalée avait diminué, les vomissements et l'incontinence d'urine avaient cessé, la température est descendue à 37°4, et *les signes méningitiques ont presque complètement disparu.* A peine reste-t-il un peu de raideur de la nuque, sans KERNIG. Le soir, la température est de 37°9.

Le mardi 8 novembre, après une nuit excellente, l'enfant se réveille sans fièvre, sans aucun signe méningé. Une nouvelle ponction lombaire est pratiquée; le liquide lombaire est encore très louche; les leucocytes sont toujours incomptables à la cellule de NAGEOTTE; les poly. sont passés de 88 à 92 o/o; l'albumine est de 1 g. 20 o/oo, mais l'examen du culot de centrifugation permet de constater l'absence totale de flore microbienne (Le liquide étant parvenu au laboratoire dans un tube mal bouché, il n'est pas pratiqué d'ensemencement).

Le mercredi 9 novembre et les jours suivants l'amélioration clinique se maintient. L'enfant est gai, il rit et joue sur son lit, il s'assied sans aucune difficulté, il demande même à manger.

Le 13, nouvelle ponction lombaire. Le liquide s'écoule très clair et l'examen du laboratoire donne les résultats suivants :

Leucocytes : 32 par millimètre cube (lympho. 75 o/o).

Albumine : 0 cg. 32 o/oo.

Pas le moindre germe dans le culot de centrifugation.

Aucun développement, ni sur les milieux ordinaires, ni sur les milieux au sang.

Le dagénan est encore continué 2 jours, à raison d'un seul comprimé quotidien, à doses fractionnées.

L'enfant sort de l'hôpital, guéri, le 17 novembre 1938.

CONCLUSIONS

1. Quatre cas de méningite survenus chez de jeunes enfants et causés par le bacille de PFEIFFER ont été officiellement enregistrés à la Martinique en une année.

Ce fait laisse supposer l'existence d'autres nombreux cas, dont il est impossible de fixer, même approximativement, le nombre et la proportion par rapport aux autres causes étiologiques des méningites, les familles s'opposant presque toujours à la pratique de la ponction lombaire.

2. De ces 4 cas, un seul, traité par le corps antibactérien 693 ou dagénan, a guéri.

3. L'action du produit a été très rapide, 24 heures après le début de son administration, les signes cliniques méningés, pourtant

intenses chez un petit malade dont le liquide lombaire était extrêmement altéré, avaient presque complètement disparu.

4. Il semble donc qu'il y aurait le plus grand intérêt à utiliser le dagénan comme préventif des complications méningées chez les enfants touchés par la grippe, les affections pulmonaires ou des voies respiratoires supérieures, les otites, maladie que l'on retrouve presque toujours, sinon toujours — les 4 cas que nous avons constatés n'ont pas souffert d'exception — à l'origine des méningites à bacille de Pfeiffer.

5. L'administration de 8 g. de dagénan, en 9 jours chez un enfant de 2 ans 1/2, n'a donné lieu à aucun incident.

Institut d'Hygiène de la Martinique
et Hôpital Albert Clarac de Fort-de-France.

Bibliographie

1. Girard et Jousset. — Un cas de méningite cérébro-spinale à bacille de Pfeiffer. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XVIII, p. 448.
2. Bourdin. — Sur un cas de méningite à bacille de Pfeiffer. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVIII, p. 674.
3. J. Tisseuil. — Sur un cas en Guyane de méningite aiguë à cocco bacille de Pfeiffer. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVIII, p. 60.
4. M. Blanchard et A. Rivoalen. — Deux cas de méningite à bacille de Pfeiffer. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVIII, p. 534.
5. H. W. Everly Jones. — Hæmophilus influenzæ meningitis. *British Medic. Jl.*, 23 octobre 1937, p. 797 (Analyse dans *Bull. Institut Pasteur*, t. XXXVI, n° 9, p. 294).

LA RÉACTION DE SHICK EN AFRIQUE ÉQUATORIALE FRANÇAISE

Par G. SALEUN et A. PALINACCI

La diphtérie clinique semble ne devoir tenir qu'une place de peu d'importance dans la pathologique équatoriale ; à ce titre il nous paraissait intéressant de relater, dans une note précédente, le premier cas authentifié par l'isolement du germe et l'étude de ses propriétés pathogènes et toxiques.

Une enquête par la réaction de Shick était nécessaire pour avoir un aperçu de l'imprégnation ou de l'état d'immunité des autochtones vis-à-vis de cette affection et, si possible, interpréter les résultats obtenus.

Rappelons que la maladie ne revêt jamais le caractère épidémi-

que, malgré le peu d'hygiène des groupements ou collectivités ; quelques cas sporadiques ont pu être soupçonnés sans confirmation du laboratoire. Au Tchad, en 1932, quatre indigènes furent hospitalisés pour « diphtérie laryngée » sans preuve bactériologique. Si bien que dans une revue générale sur la situation épidémiologique de la diphtérie, parue au supplément du *Bulletin de l'Office International d'Hygiène publique* en février 1936, ce chapitre n'est mentionné que pour mémoire en ce qui concerne notre colonie équatoriale.

La diphtérie existe dans toutes les colonies françaises ; cependant la gravité, les manifestations épidémiques varient énormément de l'une à l'autre. Il semble bien que le nombre des cas signalés et l'importance de chacun diminuent au fur et à mesure que l'on se rapproche de l'équateur. Le facteur saison et plus spécialement les régions où se produisent des baisses thermométriques accusées entrent en ligne de compte dans l'évolution et les complications de l'affection.

Là où le bacille de Lœffler donne la symptomatologie classique, avec foyers épidémiques, l'étude en fut faite naturellement. Son inexistence apparente était pour nous une des raisons majeures de pratiquer une enquête. La question n'avait d'ailleurs pas échappé aux médecins belges de la colonie voisine.

Nous avons opéré dans trois collectivités différentes ; deux d'entre elles représentent les races du Moyen-Congo ; la troisième, arrivée récemment à Brazzaville, correspond aux populations du Tchad et de l'Oubangui-Chari ; de cette manière il nous était possible d'avoir un aperçu général de la situation sur des points différents de ce vaste territoire.

La pratique de la réaction était la suivante : injection intradermique de la toxine fraîche, région deltoïdienne ; même inoculation avec la toxine chauffée au bras opposé. La lecture faite après un, deux et huit jours.

Précisons que les fausses réactions ont été l'exception ; l'interprétation est facile tant à la vue qu'au palper. Les résultats par groupes et par âges sont condensés dans les tableaux suivants :

I. — *Indigènes du Moyen-Congo.*

Age	Examinés	Réaction à la toxine	Absence de réaction à la toxine	Pourcentage des immuns
		A. Camp de la police		
1 à 5 ans . . .	15	8	7	46,66
6 à 10 ans . . .	23	9	14	60,86
11 à 15 ans . . .	3	1	2	66,66
Adultes	16	1	15	93,75
		B. Camp de la milice		
1 à 5 ans . . .	50	25	25	50
6 à 10 ans . . .	45	14	31	68,88
11 à 15 ans . . .	27	5	22	81,48
Adultes.	31	1	30	96,76

Dans la région du Moyen-Congo, sur 210 indigènes éprouvés, on constate 146 réactions négatives, soit une proportion globale de 69,50 o/o de sujets immuns.

II. — *Indigènes de l'Oubangui et du Tchad.*

Age	Examinés	Réaction à la toxine	Absence de réaction à la toxine	Pourcentages des immuns
		C. Camp des tirailleurs et leurs familles		
1 à 5 ans	59	37	22	37,28
6 à 10 ans	31	13	18	58,06
11 à 15 ans	13	3	10	76,92
Adultes	124	18	106	85,48

Soit pour 227 indigènes, 156 réactions négatives représentant 68,72 o/o.

Ces constatations permettent d'affirmer l'existence du bacille de Lœffler sur tout le territoire de l'A. E. F., les pourcentages d'immunités étant très sensiblement les mêmes au Moyen-Congo, en Oubangui et au Tchad.

Elles indiquent également que la quantité de sujets immuns croît parallèlement avec l'âge.

Dans une même famille, il existe des enfants allergiques, d'autres sensibles, que les parents possèdent eux-mêmes l'immunité ou non.

Ces faits prouvent nettement que l'immunité raciale n'existe pas pour les populations du Congo français, ils ne sont pas en faveur d'une transmission héréditaire de cet état.

Les propriétés immunisantes sont propres à l'individu et acquises au cours de la vie par l'infection naturelle, occasionnant des altérations plus ou moins nettes du rhino-pharynx. Notre étude du bacille diphtérique pratiquée précédemment nous laissait entrevoir son caractère nettement pathogène mais peu toxique. Il est certain que si les ensemencements d'exsudats pharyngés étaient répétés, même pour des cas cliniques bénins, la mise en évidence de l'agent pathogène serait plus fréquente.

Ces nouvelles acquisitions nous obligent à envisager le problème de la prophylaxie. La diphtérie a été diagnostiquée chez deux Européens à Brazzaville en 1933 et 1936 ; d'autres cas ont été signalés également dans la colonie voisine. Il se peut que le type du bacille fasse partie d'un groupe à pouvoir pathogène réel mais de toxicité minime ; cependant la question de résistance particulière des populations équatoriales peut également entrer en ligne de compte ; aussi si la vaccination des indigènes ne semble pas devoir être pratiquée dans un proche avenir ; il est utile de la recommander pour les Européens dont le nombre (surtout les enfants) croît régulièrement d'année en année.

Institut Pasteur de Brazzaville.

Bibliographie

W. van Slype. — *Ann. soc. belge Méd. trop.*, t. XV, mars 1935.
G. Ramon et L. Nelis. — *Rev. Immun*, t. I, sept. 1935.
P. Nelis, F. van den Branden et G. Bourguignon. — *Ann. soc. belge Méd. trop.*, t. XVI, déc. 1936.
G. Saleun, L. Bordes, J. Ceccaldi et A. Palinacci. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXXI, juillet 1938.

ACTION DE L'HUILE DE RICIN, DE L'HUILE DE FOIE DE MORUE, DU BLEU DE MÉTHYLÈNE EN SOLUTION A 1 o/o, EN INJECTIONS INTRADERMIQUES DANS LE TRAITEMENT DES TACHES TUBERCULOIDES

Par J. TISSEUIL et F. GUILHAUMOU

1° Action de l'huile de ricin.

Nous avons poursuivi l'expérimentation des glycérides d'acides gras par l'huile de ricin qui a une double liaison et est monoalcool, après vérification de son acidité.

Deux injections ont été faites par semaine, dans le derme au niveau des taches tuberculoïdes. Cette huile est si visqueuse que les injections sont difficiles à pousser et qu'il est nécessaire de la tiédir.

Après les injections les taches noircissent fortement mais à des degrés variables suivant les malades.

Nous constatons encore une fois que les résultats sont chez quelques malades difficiles à lire pendant quelques semaines par suite d'un état plus ou moins évolutif de ces taches.

Si chez quelques malades à la suite des premières injections, il avait paru que l'huile de ricin pouvait avoir quelque action favorable, assez vite ces modifications des taches disparaissaient et finalement elle ne manifeste aucune action thérapeutique.

Observation n° 1. — D. K... Ce malade a des taches tuberculoïdes disposées à peu près symétriquement sur les membres supérieurs et inférieurs. Les injections sont commencées le 3 juin 1938, sur le côté gauche et jusqu'au 9 juillet suivant il a été fait 20 injections à un rythme rapide. Si les injections ont produit pendant quelques jours un noircissement des lésions traitées trois semaines après l'interruption des piqûres, le 24 juillet, les taches injectées sont un peu plus infiltrées, un peu plus ridées, mais elles ont le même aspect clinique que les taches témoins, avec une bordure d'extension en relief en pleine activité.

Observation n° 2. — Chez A. G..., les taches sont surtout disposées sur les membres et les fesses, une est isolée sur le flanc droit large de 4 cm. Les injections intradermiques à l'huile de ricin sont commencées le 8 juin 1938, les taches sont un peu plus infiltrées qu'à son entrée 15 jours avant. La réaction inflammatoire est peu marquée chez ce malade.

Le 16 juillet les taches traitées colorées en noir paraissent nettement moins infiltrées. Le 29 juillet la coloration noire des taches diminue, mais la tache isolée du flanc droit traitée le 15 juin a perdu une grande partie de la teinte noire et elle reprend son aspect primitif.

Observation n° 3. — S. C... Ce malade présente une vaste tache tuberculoïde dont la bordure à droite part de la nuque, contourne l'épaule, descend le long du flanc droit en avant jusqu'à la hanche, traverse la fosse iliaque, cette bordure à peu près continue fait un relief marqué. Les injections intradermiques des lésions à droite ont été commencées le 22 juin, et poursuivies jusqu'au 22 juillet. Le 1er juillet les parties de la tache déjà traitée sont noires et paraissent moins infiltrées et d'un rouge foncé. Trois jours plus tard, elles restent un peu plus infiltrées, de teinte noirâtre.

Le 5 août, si quelques éléments de la tache traitée sont un peu plus saillants et un peu noirs, d'autres sont de même teinte, de même coloration que les lésions non traitées.

2° Action de l'huile de foie de morue.

Il nous a paru utile de poursuivre l'expérimentation des différentes huiles à glycérides d'acides gras non saturés pour nous

permettre de poursuivre la localisation, dans la molécule d'acide gras, de la partie active.

Nous avons essayé déjà l'huile d'olive dont l'acide oléique n'a qu'une double liaison, l'huile d'arachides dont quelques composants ont plusieurs doubles liaisons, l'huile de ricin qui en dehors de sa double liaison est mono-alcool ; il nous fallait expérimenter des huiles du règne animal, et celle que nous avions à notre disposition était de l'huile de foie de morue, du Vivoléol.

Dans les expériences, nous avons constaté qu'une réaction importante se produisait après les injections mais qu'après disparition de cette infiltration inflammatoire, les taches ressortaient pareilles à celles du côté opposé, restées comme témoins.

Observation n° 1. — M. D... Ce malade présente de nombreuses taches de petites dimensions, de quelques centimètres à une petite main. Les injections ont toutes été faites à gauche à la dose de 2 cm³, deux fois par semaine, commencées le 23 juin 1938. Le lendemain et surtout le surlendemain, les taches étaient très infiltrées saillantes rouges, mais quelques jours après l'infiltration était en voie de régression avec desquamation en aire au-dessus des nodules d'injection. La couleur rouge foncé faisait place progressivement à une teinte noire. Le 18 juillet, soit 3 semaines après avoir été injectée, la teinte jaune, pareille aux taches non traitées, reparaît; seul persiste un halo noir autour de la tache traitée la première. C'est ainsi qu'au fur et à mesure que disparaît l'infiltration noire ressort d'autant la tache avec sa couleur primitive.

Et le 26 juillet les premières taches traitées ont repris entièrement leur aspect primitif avec une infiltration égale à celle des taches témoins, et avec la même coloration jaunâtre.

3° Action de la solution de bleu de méthylène à 1 0/0.

Comme suite aux essais thérapeutiques avec les huiles et leurs dérivés nous avons utilisé le bleu de méthylène en injections intradermiques au niveau des taches tuberculoïdes. Nous avons eu recours au bleu de méthylène officinal en solution à 1 o/o dans l'eau distillée, stérilisée par tyndalisation.

Les injections ont été faites deux fois par semaine, à raison de 2 à 4 cm³ par séance, dans les taches d'un côté seulement celles de l'autre côté restant comme témoin.

Si dans les premiers jours qui suivent les injections les taches peuvent paraître moins infiltrées c'est en réalité la coloration bleu à peu près uniforme qui masque la tache et son relief car après la résorption, qui dure de 15 à 20 jours environ, la tache reprend le même aspect que les taches témoins. La résorption du bleu est cependant plus longue dans la partie directement atteinte par l'aiguille. Les observations suivantes montrent bien que le bleu

de méthylène n'a pas d'action favorable sur l'évolution des taches tuberculoïdes.

Observation n° 1. — M. D..., âgé de 18 ans entre à l'Institut le 31 mars 1938 ; son état général est passable. Les membres inférieurs et supérieurs sont presque entièrement recouverts par des taches. Une vaste tache recouvre en grande partie le côté droit du dos et déborde sur le côté gauche. Quelques petites taches isolées sur le tronc. Ces taches rose-jaunâtre sont tuberculoïdes ; les plus petites sont une nappe de papule, les plus grandes ont un centre brunâtre entouré d'un anneau jaune que bordent des papules rose-jaunâtre, plus ou moins actives sur toute la périphérie. Ce malade a des griffes cubitales et steppe.

Les injections sont commencées le 24 mai 1938, à gauche seulement, et continuées deux fois par semaine, la plupart des taches traitées ont reçu deux injections à 15 jours d'intervalle.

Le lendemain les nodules d'injections sont plus bleus, mais après 8 jours la couleur diffusée a en grande partie disparu, persistant plus longtemps au point de pénétration de l'aiguille ; il n'y a pas de modification clinique des taches.

Après 3 semaines le bleu s'est effacé à peu près complètement mais l'aspect des taches reste le même. Malgré deux séries d'injections les taches sont le 28 juillet 1938 pareilles à celles du côté droit en leurs divers éléments.

Une petite tache injectée le 1er juin a exactement la même couleur, la même infiltration et est aussi active que celles de même surface qui ne l'ont pas été.

Observation n° 2. — A. P..., entre à l'Institut le 4 mai 1938. Il présente en dehors de quelques troubles moteurs et trophiques de vastes taches tuberculoïdes disposées sur les membres supérieurs, les épaules, les membres inférieurs, et les fesses ; elles sont moins étendues sur le tronc. Elles sont jaunâtres avec une bordure plus saillante, de teinte plus foncée.

Les injections commencées le 25 mai. Le bleu des injections disparaît progressivement après 15 jours, le centre des piqûres est de moins en moins coloré avec parfois desquamation sur ces nodules d'injection. Mais à ce moment les taches ne présentent aucune modification.

Le 16 juillet après une deuxième série d'injections, elles avaient paru un peu moins infiltrées, mais ce jour alors que le bleu a beaucoup régressé, les taches sont aussi actives qu'elles aient ou non été traitées. Les nodules des injections de la deuxième série sont plus saillants après 15 jours, et leur teinte bleue persiste plus longtemps et dure encore le 28 juillet ; hors ce détail, les taches sont aussi actives du côté gauche traité, que du côté droit non traité.

Conclusions

Dans les taches tuberculoïdes en injections intradermiques :

1° l'huile de ricin nous a paru chez quelques malades entraîner une diminution de l'infiltration avec coloration noirâtre dans les quelques jours qui suivent ; mais dans la suite les lésions

reprennent plus ou moins vite leur activité primitive. L'huile de ricin n'a pas d'action thérapeutique, et l'action du début nous paraît due à l'état évolutif des taches ;

2° l'huile de foie de morue du type VIVOLÉOL n'a pas eu chez le malade traité d'action favorable ;

3° le bleu de méthylène en solution à 1 o/o dans l'eau distillée n'a eu aucune action.

Travail de l'Institut Central de la lèpre de Bamako.

L'INFESTATION DES MINEURS DU BASSIN DE LA LOIRE PAR DES PROTOZOAIRES INTESTINAUX

Par CH. GARIN et E. ROMAN

Depuis qu'est organisée la lutte contre l'ankylostome, la faune helminthologique des ouvriers des exploitations minières est assez bien connue ; celle des protozoaires l'est beaucoup moins. En ce qui concerne la région stéphanoise, nous n'avons connaissance d'aucun travail sur la question.

Nous avons donc profité du riche matériel que nous avons recueilli à l'hôpital du Soleil à Saint-Etienne pour rechercher cette sorte de parasitisme chez les mineurs du bassin de la Loire.

Dans le courant de l'année 1937, nous avons examiné à ce point de vue les matières fécales de 1.000 ouvriers travaillant aux puits de la Loire, de la Chana, CHATELUS et RAMBAUD, où le peu de fréquence de l'ankylostome permettait en même temps d'autres recherches. S'il s'est agi dans tous les cas d'hommes adultes, nous nous sommes trouvés en présence d'une population en vérité un peu flottante et où l'élément exotique occupe une place importante. Parmi les sujets qui ont fait l'objet de cette étude, près d'un tiers s'est trouvé représenté par des indigènes Nord-Africains, tandis qu'un bon tiers du reste était constitué par des étrangers de diverses nationalités, parmi lesquels dominaient les Polonais et les habitants des presqu'îles méditerranéennes. En raison de la faible intensité de l'ankylostomose, l'ensemble de ces travailleurs ne présentait pas de symptômes digestifs tant soit peu accusés.

Le dépistage des porteurs d'ankylostome étant le but de notre dispensaire, il ne pouvait être question de remplacer la méthode coprologique spécifique de cet helminthe, en l'espèce le Telemann modifié par GARIN, DOUBROW et MOUNIER, par des procédés spéciaux pour la recherche des protozoaires. En raison du très grand nom-

bre de prélèvements à examiner chaque semaine, il n'était guère possible de rechercher, dans tous les cas, les formes végétatives par l'examen direct.

H. Bidegaray (1927) nous a d'ailleurs appris que les kystes de protozoaires peuvent être décelés par l'observation des culots obtenus avec le Telemann. Bien que cette opinion nous ait paru parfois en défaut, nous avons pensé que l'étude des formes kystiques ainsi décelées pouvait cependant donner une idée assez exacte de l'infestation d'une telle collectivité par la plupart des protozoaires. Ces éléments, il est vrai, sont assez détériorés par l'action de l'acide, mais certaines altérations peuvent aider à la reconnaissance de l'espèce.

D'ailleurs la méthode d'Yorke-Bidegaray a toujours été employée pour élucider les cas douteux, suivie au besoin de l'examen de frottis humides colorés à l'hématoxyline ferrique. Bien qu'après le Telemann aucune coloration par un produit iodé n'améliore la visibilité, il est possible avec de l'habitude de reconnaître dans la plupart des cas les kystes de l'amibe du côlon, de l'amibe à vacuole iodophile (*Pseudolimax butschlii*, *Todamœba wenyoni*) et de la lamblia.

Sur les 1.000 sujets examinés, 7 l'ont été trois fois, 92 deux fois et les 901 restants une seule. Le hasard a voulu qu'aucun des ouvriers de la première catégorie n'ait été parasité.

Le pourcentage d'infestation de ceux qui ont été examinés deux fois a été presque de moitié supérieur à celui des sujets soumis à un seul examen. Le tableau ci-dessous donne les chiffres globaux en même temps que les pourcentages correspondants concernant les espèces rencontrées. Ce tableau ne renferme aucun parasite inattendu.

Espèce parasitaire	Chiffre global	Pourcentage
Entamœba dysenteriæ	7	0,7
Entamœba coli	122	12,2
Pseudolimax butschlii	32	3,2
Endolimax nana	4	0,4
Giardia intestinalis	18	1,8

Sous le nom d'*Entamœba dysenteriæ* sont confondus tous les cas où ont été décelés des kystes à quatre noyaux d'au moins 10 µ de diamètre. Faute d'avoir pu inoculer des jeunes chats, il n'a pas été possible d'étudier leur virulence. Mais les fonctions digestives des ouvriers ainsi parasités étaient normales. Il ne serait donc pas étonnant qu'il s'agisse dans le cas présent de souches non patho-

gènes pour l'homme, correspondant à *Entamœba dispar* de BRUMPT.

Sur les sept cas observés, un seul l'a été chez un travailleur nord-africain, trois ont été rencontrés chez des ouvriers polonais, les autres paraissent concerner des Français. L'un d'entr'eux, originaire de la Haute-Loire, a toujours travaillé aux mines de la Loire et n'a jamais quitté la France, même au cours des opérations militaires auxquelles il a participé.

Il paraît donc peu probable que le milieu souterrain favorise spécialement la diffusion de parasites de cette espèce, le pourcentage obtenu étant très inférieur à ceux constatés chez des sujets comparables à Marseille (8,2 o/o, PRINGAULT, 192), à Toulon (8 o/o, R. PIROT, 1932), à Paris (4,4 o/o, H. BIDEGARAY, 1927), à Brest (2,5 o/o, QUÉRANGAL DES ESSARTS, 1933).

Par rapport à d'autres régions, les porteurs d'*Entamœba coli* n'apparaissent pas non plus spécialement fréquents parmi les mineurs stéphanois. Le pourcentage est cependant supérieur à celui de 9 o/o que l'un de nous a décelé (1938) chez les entéropathes adultes des hôpitaux civils lyonnais.

Par contre, les ouvriers parasités par *Pseudolimax butschlii* se sont montrés particulièrement nombreux. Des pourcentages supérieurs de 4 et 4,8 ont été signalés chez des sujets comparables dans la région de Montpellier par H. HARANT, P. VERNIÈRES et D. BUNNAG (1935), puis par DOOM BUNNAG (1938).

Le peu de fréquence des lamblies, *Giardia intestinalis*, mérite d'être noté ; les deux tiers des porteurs semblent être Français (1) ; le reste comprend par moitié des travailleurs nord-africains et des ouvriers polonais. Ceux-ci, contrairement à ce qu'a observé BUTTIAUX (1933) dans le bassin du Nord, ne paraissent pas à Saint-Etienne particulièrement infestés par ces flagellés.

Notons enfin la fréquence des associations parasitaires de protozoaires entre eux et aussi avec différents helminthes, c'est ainsi qu'une seule espèce n'a été décelée que chez le dixième des sujets infestés.

En raison de la coexistence presque constante des protozoaires et du trichocéphale, on pouvait se demander si l'infestation simultanée par des parasites aussi différents ne serait pas fréquente. Bien que, comme les protozoaires, ce nématode pénètre dans l'organisme par la voie buccale, il ne semble pas qu'il en soit souvent ainsi. Dans le cas de l'amibe du côlon, nous constatons bien dans 53 o/o des cas son association avec le trichocéphale ; mais, par ailleurs, nous remarquons dans 24 o/o des cas sa coexistence avec

(1) Ceci veut dire que ces sujets portent des noms français ; nous ne pourrions être plus affirmatifs qu'au prix de recherches pratiquement impossibles.

l'ankylostome, chez qui la pénétration par le tube digestif est l'exception ; ces chiffres correspondent d'ailleurs d'assez près aux pourcentages de 45 o/o et de 21 o/o concernant l'infestation globale de l'ensemble des ouvriers en question par chacun des deux helminthes.

En résumé, les mineurs du bassin de la Loire sont infestés par les protozoaires intestinaux habituels de nos contrées. Les kystes de type de l'amibe dysentérique apparaissent avec une fréquence moyenne, les *Lamblia* sont plutôt rares, tandis que *Pseudolimax butschlii* se montre particulièrement abondant.

RECHERCHES SUR L'EMPLOI DES DÉRIVÉS DE LA SULFAMIDE DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME

Par M. E. FARINAUD et CH. RAGIOT

Le pouvoir bactéricide puissant des dérivés de la sulfamide a fait étendre l'emploi de ces médicaments, spécifiquement actifs contre les infections streptococciques, à de nombreuses maladies.

C'est ainsi que la septazine a pu donner des résultats intéressants dans certains cas de rhumatisme articulaire ou post-infectieux, dans la grippe, dans des pyuries à colibacille et des affections diverses d'ordre chirurgical ou obstétrical.

On a, par la suite, tenté d'utiliser les dérivés de la sulfamide dans des maladies non bactériennes. Leur emploi a été ainsi proposé dans les leptospiroses. Diaz de Leon de son côté a publié plusieurs observations de traitement du paludisme à *Pl. vivax* avec le rubiasol. Plus récemment N. Chopra et Das Gupta ont signalé l'action schizonticide manifeste de la soluseptazine dans le paludisme des singes à *P. knowlesi*.

Nous avons été amené à entreprendre des recherches de même ordre chez trois malades porteurs de *P. falciparum*, *P. vivax* ou de *P. malariæ*, présentant des accès de rechute bénins avec fièvre modérée et légère hypertrophie de la rate mais sans histoire clinique particulière.

La seule médication utilisée a été la soluseptazine en injections intraveineuses à la dose de 10 cm^3 répétée matin et soir soit une dose totale de 20 cm^3 par 24 heures. Le traitement a été poursuivi pendant 10 jours consécutifs au cours desquels on a procédé régulièrement à des numérations de parasites dans le sang de chaque

malade. Nous avons employé à cet effet la méthode de SINTON qui permet, en mélangeant à parties égales le sang du malade avec une dilution à taux connu de globules de sang de poulet, de compter facilement sur goutte épaisse les différentes formes parasitaires.

Les résultats de ces essais thérapeutiques sont résumés très succinctement dans les observations suivantes :

Plasmodium falciparum.

Observation I. — DAO-CONG-DOAN, 25 ans.

Dates 1938	Traitement	Température		Numérations		Observations
		Matin	Soir	Schizontes	Gamètes	
12-7	Soluseptazine 10 cm³	37°	37°2	5.545	181	Une injection matin et soir
13-7	id. 10 + 10 cm³	36,9	36,8	5.428	100	
14-7	id. 10 + 10 cm³	36,7	36,9	469	187	Pas de médication associée
15-7	id. 10 + 10 cm³	36,7	36,8	150	245	
16-7	id. 10 + 10 cm³	36,8	37,0	71	711	
17-7	id. 10 + 10 cm³	36,7	36.8	0	542	
18-7	id. 10 + 10 cm³	36,8	37,0	0	424	
19-7	id. 10 + 10 cm³	36,6	36,8	0	529	
20-7	id. 10 + 10 cm³	36,9	37,1	0	719	
21-7	id. 10 + 10 cm³	36,8	—	0	506	Arrêt de la médication

La première injection de soluseptazine a eu lieu le 12 septembre dans l'après-midi. Le 14, après une dose totale de 30 cm³, on assiste à une réduction massive au nombre de parasites. La disparition des schizontes est complète au 6ᵉ jour mais on constate, malgré la continuation du traitement, une prolifération importante de gamétocytes.

Plasmodium vivax.

Observation II. — TAN-VAN-TY, 39 ans.

Dates 1938	Traitement	Température		Numérations		Observations
		Matin	Soir	Schizontes	Gamètes	
5-10	Solusept. 10 + 10 cm³	37,1	37°1	2.200	49	Une injection matin et soir
6-10	id. 10 + 10 cm³	38,2	38,5	1.310	65	
7-10	id 10 + 10 cm³	37,2	37,2	272	45	Pas de médication associée
8-10	id. 10 + 10 cm³	36,6	37,0	71	0	
9-10	id. 10 + 10 cm³	36,7	—	0	0	

Chez ce malade qui ne présente qu'un taux d'hématozoaires relativement faible, l'action de la soluseptazine sur le parasitisme sanguin et sur la fièvre est assez rapide. La stérilisation du malade s'obtient en 5 jours, les gamètes disparaissent pratiquement en même temps que les schizontes.

Plasmodium malariæ.

Observation III. — Nguyên-Van-Man, 30 ans.

Dates 1938	Traitement	Température		Numérations		Observations
		Matin	Soir	Schizontes	Gamètes	
5-9	Solusept. 10 + 10 cm³	36°7	36°9	4.006	517	Une injection matin et soir
6-9	id. 10 + 10 cm³	36,6	38,8	5 073	450	
7-9	id. 10 + 10 cm³	36,7	36,9	3.568	1.552	Pas de médication associée
8-9	id. 10 + 10 cm³	36,8	37,6	3.045	1 015	
9-9	id. 10 + 10 cm³	37,0	36,9	2.195	1.013	
10-9	id. 10 + 10 cm³	36,7	37,1	256	427	
11-9	id. 10 + 10 cm³	36,9	37,1	145	431	
12-9	id. 10 + 10 cm³	36,7	36,9	285	868	
13-9	id. 10 + 10 cm³	36,7	36,7	238	317	
14-9	id. 10 + 10 cm³	36,6	36,9	142	428	

Aux doses employées l'action de la soluseptazine sur *P. malariæ* est beaucoup moins nette que sur *P. falciparum* et *P. vivax*. Il faut 5 jours de traitement, soit une dose de 100 cm³, pour obtenir un décrochage du cycle schizogonique et le 10ᵉ jour, au moment de l'arrêt du traitement, le sang contient encore d'assez nombreux parasites. L'action sur les gamètes est également très incomplète. *P. malariæ* conserve donc, avec la médication septazinée, sa résistance habituelle à tout traitement curatif.

Le caractère bénin de ces premiers cas de paludisme traités par la soluseptazine ne permet pas de tirer de conclusions en ce qui concerne l'action antithermique du médicament.

Par contre il résulte de ces premières observations que la soluseptazine, en injections intraveineuses à la dose de 20 cm³ par jour, possède une action schizonticide immédiate incontestable qui paraît être de l'ordre de celle des autres médicaments antipalustres. Nos résultats peuvent en effet se rapprocher de ceux obtenus en Indochine par Ch. Ragiot et L. A. Robin avec la quinacrine et Ch. Ragiot et P. Moreau avec le quinimax.

Cette action est toutefois beaucoup plus marquée dans les fièvres tierces, bénignes ou malignes que dans la fièvre quarte.

La soluseptazine paraît à peu près sans effet sur les formes sexuées de l'hématozoaire qui, dans deux de nos observations (obs. I et III), augmentent nettement en nombre pendant les 5 premiers jours et persistent jusqu'à la fin de la médication. Il semblerait ainsi, comme on l'a dit de la quinine, que la soluseptazine provoque la « sortie » des gamètes chez les malades en traitement. Les travaux de Ross, Thompson et Russel-Amies sur la gamétogénèse ont montré qu'il n'en est rien et que l'apparition des formes sexuées dans le sang suit normalement, avec un décalage de 10 jours environ, l'évolution du cycle schizogonique. La persistance d'un nombre important de gamètes après 10 jours de traitement permet cependant de penser que les doses de soluseptazine employées chez nos malades ont été trop faibles pour exercer d'emblée une action stérilisante sur l'infection et arrêter à son début l'évolution du cycle sporogonique.

Quoiqu'il en soit il semble que la soluseptazine, par son action schizonticide, mérite de prendre place parmi les médicaments antipalustres.

Des recherches complémentaires sont certainement nécessaires pour préciser son mode et ses indications cliniques, mais il nous a paru intéressant de signaler dès maintenant les résultats obtenus au cours de ces premiers essais thérapeutiques qui viennent ainsi à l'appui des constatations de Diaz de Léon et de Knowles sur l'activité des dérivés de la sulfamide sur les hématozoaires. Des expériences actuellement en cours nous permettront de montrer ce que l'on peut attendre de ces médicaments employés seuls ou en association avec les antithermiques usuels, quinacrine et quinine, dans le traitement du paludisme.

Institut Pasteur de Saïgon
(Service Antipaludique).

Bibliographie

Diaz de Leon. — Treatment of malaria with Sulphonamide compounds. *Publ. Health Rep.*, 1937, vol. LII, p. 1460.

R. N. Chopra et B. M. das Gupta. — A note on the therapeutic efficiency of Soluseptazine in simian malaria (*P. knowlesi*). *Ind. Med. Gaz.*, 1938, vol. LXXIII, p. 395.

Russel-Amies. — The effect of quinine on the production of gametocytes in subtertian malaria. *Bull. from the Inst. for Med. Res.*, Kuala-Lumpur, 1930, n° 2.

M. J. J. Gournay et M. Y. Le Bal'ch. — Contribution à l'étude chimique des antistreptococciques non azoïques. *Biologie médicale*, vol. XXII, 1937. Supplément p. 6.

INDEX SÉROLOGIQUE ET PRÉMUNITION DANS LE PALUDISME ENDÉMIQUE

Par G. SICAULT et A. MESSERLIN

Nous avons, au cours de l'année 1937, mis au point une micro-réaction pour l'étude sérologique du paludisme dans les collectivités vivant en zone d'endémie. Cette technique et les premiers résultats obtenus ont été publiés en juillet 1937 (1).

Nous voudrions aujourd'hui, confrontant les résultats des réactions pratiquées depuis cette époque, montrer quels enseignements pratiques et théoriques on peut dégager de l'étude sérologique des collectivités impaludées.

Nous avons étudié d'abord comment variait, avec l'âge, l'index sérologique au regard de l'index splénique et de l'index plasmodique. Voici quels sont les résultats obtenus :

Age	Index splénique	Index plasmodique	Index sérologique
0 à 5 ans . . .	$\frac{57}{127} = 44,9$	$\frac{56}{127} = 44,3$	$\frac{33}{127} = 25,9$
6 à 10 ans . . .	$\frac{48}{105} = 45,7$	$\frac{33}{105} = 31,4$	$\frac{38}{105} = 33,3$
11 à 16 ans . . .	$\frac{35}{69} = 52,1$	$\frac{21}{69} = 30,4$	$\frac{27}{69} = 39,1$
Adultes	$\frac{129}{498} = 25,8$	$\frac{98}{498} = 19,6$	$\frac{262}{498} = 52,4$

Il se dégage de la lecture de ce tableau les faits suivants :

Avec l'âge les Index splénique et plasmodique baissent, l'index sérologique augmente pour atteindre son maximum chez l'adulte.

Le rapport $\frac{\text{index plasmodique}}{\text{index sérologique}}$ passe de 1,7 chez le jeune enfant à 0,37 chez l'adulte après avoir été de 1 et 0,8 dans la deuxième enfance et dans l'adolescence.

(1) *Bull. Soc. Path. Exot.*, juillet 1937.

Notons cependant que, chez les paludéens en accès ou porteurs d'hématozoaires, la mélanofloculation est souvent négative comme le montrent les chiffres suivants :

— Sur 41 paludéens confirmés, entre 0 et 5 ans, 26 seulement avaient des réactions positives, soit 63 o/o.
— Entre 5 et 10 ans le pourcentage est de 58 o/o (14/24).
— Entre 10 et 16 ans, il baisse à 53 o/o (8/15).
— Pour se relever chez l'adulte à 55 o/o (50/92).
— Pour la totalité des examens parasitologiques positifs, le pourcentage moyen des mélanofloculations positives est de 56 o/o (117/209).

Au contraire, chez les sujets porteurs de grosses splénomégalies (arrivant à l'ombilic et au delà), la réaction de mélanofloculation est positive de règle (exception faite des malades en accès).

C'est ainsi que, sur 46 porteurs de grosses rates, 34 ont des réactions positives, 12 seulement des réactions négatives. Mais parmi ces 12, 10 étaient des paludéens en accès chez lesquels la mélanofloculation n'était que temporairement négative.

Ainsi, 44 fois sur 46, c'est-à-dire chez plus de 95 o/o des malades, on peut considérer que les grosses splénomégalies des pays d'endémie donnent habituellement des mélanofloculations positives.

Dans 36 o/o des cas, une mélanofloculation positive s'est accompagnée d'un examen parasitologique positif. Dans 64 o/o des cas, au contraire, l'examen fut négatif.

Les résultats obtenus ont cependant beaucoup différé selon qu'il s'est agi de malades observés à la consultation d'un Centre antipaludique ou au contraire d'individus ayant fait l'objet d'une enquête épidémiologique menée chez l'habitant.

Dans le premier cas, 65 o/o (107-194) des réactions positives étaient observées chez des malades porteurs de parasites et 41 o/o des réactions négatives étaient dues à un accès de paludisme venant négativer temporairement la mélanofloculation.

Au contraire, parmi les habitants d'une zone d'endémie lourde, observés au hasard d'une enquête médicale qui portait sur la presque totalité des populations de plusieurs petits villages : 12,1 o/o (19/156) des mélanofloculations positives correspondaient à des malades ayant des hématozoaires dans le sang périphérique, et 8,2 o/o soit 18/219 individus ayant donné des réactions négatives étaient des paludéens confirmés.

Ainsi, les habitants des zones d'endémie, vivant en bonne santé relative, en d'autres termes jouissant d'un certain état réfractaire contre la maladie, ne présentent que dans 52 o/o des cas (adultes) des mélanofloculations positives. 48 o/o d'entre eux présentent par conséquent des réactions négatives et parmi ceux-là 8 o/o c'est-à-dire 4 o/o seulement de la population totale sont parasités.

Plus de 44 o/o des populations adultes — dans une zone d'endémie lourde — ne présentent donc ni splénomégalie, ni parasites, ni modifications sérologiques décelables par la mélanofloculation.

Nous avons voulu voir si ces individus étaient plus exposés que les autres aux réinfections. Après une observation de six mois nous n'avons constaté chez eux que 8,2 o/o (8/97) de manifestations palustres confirmées par la présence de l'hématozoaire contre 6 o/o chez les adultes ayant des mélanofloculations positives. L'écart très faible du nombre de cas observés permet de conclure que ces deux groupes d'individus à sérofloculation négative ou à sérofloculation positive se comportent d'une façon très sensiblement comparable.

Ainsi, les individus donnant une réaction négative se comportent, au point de vue de leur état réfractaire contre la maladie, comme ceux qui ont une réaction positive. Or, tout ce que nous savons de la mélanofloculation (Henry, Trensz, Le Bourdelles et Liégeois) montre que cette réaction est toujours positive (1) tant que l'hématozoaire est dans la place (en dehors de l'accès palustre proprement dit où les hématozoaires sont faciles à déceler dans le sang).

Certains auteurs ont pu même prévoir la reprise d'accès palustre chez des indlvidus rapatriés, ayant gardé une mélanofloculation faiblement positive.

Si donc un grand nombre d'adultes vivant en pays d'endémie lourde ont des réactions négatives, c'est qu'ils n'hébergent plus l'hématozoaire. Et comme ces adultes sont doués de la même résistance à l'infection palustre que les autres, on est conduit à admettre que la prémunition n'est peut-être pas le seul phénomène immunologique et qu'il se crée à la suite ou à côté de la prémunition, une immunité vraie (2), au moins dans les zones d'endémie à réinfections pluriannuelles.

On peut alors concevoir que si, dans le cas d'une seule infection,

(1) Nous ne préjugeons pas ici de la spécificité de la réaction ni de son mécanisme. Mais, que l'on adopte la théorie de Henry des anticorps spécifiques ou celle de Trensz et de Chorine des euglobulines sériques, la présence de l'hématozoaire dans l'économie se traduit toujours par une sérofloculation positive.

Que l'hématozoaire au stade de la prémunition soit hébergé par les hématies situées dans les organes profonds ou qu'il vive dans les cellules du tissu réticulo-endothélial, la mélanofloculation est positive.

Ajoutons avec Sergent que « la prémunition antipalustre, comme la prémunition contre les maladies à protozoaires en général, paraît dépendre du système réticulo-endothélial et en particulier de la rate ».

(2) Nous ne voulons pas dire immunité totale, entière, telle celle conférée par la vaccine, mais état réfractaire *subsistant après la disparition du germe.*

la prémunition, acquise au cours de l'inoculation, cesse après la guérison c'est-à-dire après la disparition du germe (expériences de Ed. et Et. Sergent), dans le cas de multiples réinfections les réactions immunologiques du sujet passent par plusieurs stades.

Dans le premier stade qui suit l'infection de première invasion le sujet est prémuni, mais il ne l'est que faiblement. Cette prémunition est renforcée au cours des réinoculations successives.

La réaction de l'individu se manifeste, dans les premières années de sa vie, par des accès cliniques puis par des accès parasitaires ne s'accompagnant ni d'élévations thermiques ni de manifestations morbides. C'est le stade de la « prémunition sanguine ».

A un stade ultérieur le paludéen ne présente plus de parasites lors des réinfections qu'il subit. C'est ce qui explique la baisse des index plasmodiques aux différents groupes d'âge depuis l'enfance jusqu'à l'adolescence. C'est le stade de la « prémunition tissulaire » très probablement réticulo-endothéliale.

Tout se passe comme si les sporozoïtes inoculés ne pouvaient accomplir que le premier stade tissulaire, sans jamais arriver au stade « schizonte ». Mais des désordres réticulo-endothéliaux sont encore possibles chez ces sujets qui, pour un assez grand nombre d'entre eux, sont atteints de maladie palustre.

Pendant tous ces stades de prémunition, avec infection décelable ou avec infection latente, la mélanofloculation est positive (sauf au moment des accès) ; à un stade ultérieur cette réaction devient négative, sans qu'il y ait disparition du pouvoir de résistance contre l'infection. Il y aurait alors immunité vraie. Cependant, puisque des réinfections peuvent se produire chez des sujets immuns, il faut admettre que cette immunité, si elle existe, n'est pas de très longue durée ou qu'elle n'est jamais absolue et qu'elle peut être débordée en certaines circonstances : souches virulentes, déficience physiologique, etc.

Conclusions

De l'étude sérologique que nous avons faite sur un certain nombre de collectivités impaludées, vivant en zone d'endémie, on peut déduire :

1° Que l'index sérologique s'élève avec l'âge au contraire des autres index.

2° Que les grosses splénomégalies s'accompagnent, dans 95 o/o des cas, de mélanofloculations positives (en dehors des périodes d'accès).

3° Que la présence de l'hématozoaire dans le sang s'accompagne, dans 36 o/o des cas, d'une mélanofloculation positive.

4° Qu'un certain pourcentage d'adultes ne présente ni splénomégalie, ni hématozoaire dans le sang périphérique ni réaction de mélanofloculation.

5° Si on admet, avec tous les auteurs, que la présence de l'hématozoaire est toujours traduite (en dehors des accès) par une mélanofloculation positive, on doit considérer que ces sujets n'hébergent plus l'hématozoaire.

6° Or, ces sujets, dès lors non prémunis, jouissent de la même résistance à l'infection que les sujets prémunis.

7° On est ainsi conduit à admettre, dans le paludisme endémique, à côté ou à la suite de la prémunition un processus d'immunité vraie, c'est-à-dire non lié à la présence de l'hématozoaire.

DEUX CAS DE CYSTICERCOSE CÉRÉBRALE AVEC MANIFESTATIONS ÉPILEPTIQUES (1)

Par P. GALLAIS

L'infestation parasitaire par *Cysticercus cellulosæ* se poursuit habituellement sans trop de dommage au niveau des différents viscères et des muscles. La localisation cérébrale des kystes larvaires comporte par contre un fâcheux pronostic.

Bien avant l'hypertension intracranienne, des crises comitiales généralisées ou de type Bravais-Jacksonnien sont des manifestations particulièrement fréquentes du parasitisme et Bono a eu le mérite d'insister à nouveau sur ce fait dans une thèse particulièrement intéressante inspirée par le professeur Senevet (Alger, 1936).

Les phénomènes comitiaux sont très souvent les seuls qui extériorisent l'infestation.

Si le parasitisme est dense, c'est le ladre typique dont les téguments et les muscles truffés des cysticerques offrent au moindre examen la cause des crises. C'est le cas d'individus que leurs conditions de vie conduisent à des absorptions massives ou répétées d'œufs de tœnia. Nombreux sont les facteurs qui interviennent alors pour favoriser l'ingestion (réserve faite du processus d'auto-infestation). Ce sont les mêmes que ceux des maladies à porte d'entrée digestive (race, religion, profession, traditions locales, mauvaise hygiène).

(1) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène Coloniales de Marseille, séance du 1er décembre 1938.

A ces cas expressifs s'opposent ceux qui résultent d'une infestation purement accidentelle par un aliment souillé de quelques œufs, ce qui peut être réalisé partout, puisque le tœnia est cosmopolite.

La densité du parasitisme est alors faible, les cysticerques passent le plus souvent inaperçus du porteur lui-même. S'il les constate, il n'en fait pas mention au médecin car il n'établit aucune relation de cause à effet entre eux et les troubles épileptiques. La cause des crises échappe alors très souvent. Il faut donc devant toute comitialité qui ne fait pas sa preuve, penser à la cysticercose.

Voici deux observations recueillies cette année dans le service colonial de neuro-psychiâtrie de l'Hôpital militaire de Marseille.

Observation I. — Crises comitiales de type Bravais-Jacksonnien gauche en rapport vraisemblablement avec la présence d'un cysticerque dans la région de la frontale ascendante droite.

Il s'agit d'un officier rapatrié d'A. O. F. en mars 1938 pour crises comitiales. Les médecins qui l'ont examiné très attentivement trouvent dans une otite ancienne la seule donnée étiologique plausible d'une crise comitiale typique qu'il a présentée dans la nuit du 4 février 1938. Le 2 février, dans la nuit, épisode mineur au moins aussi significatif : le malade est réveillé par un spasme de la commissure labiale gauche, avec sensation de contracture de l'hémiface correspondante.

Examen neurologique négatif;

Perforation sèche du tympan droit;

Le malade arrive à Marseille le 25 mars sans incidents intercurrents.

L'examen neurologique pratiqué à son arrivée ne signale qu'une abolition des réflexes cutanés abdominaux et crémastériens.

Mais, à la faveur d'un examen minutieux, on découvre sur la crête iliaque gauche une tuméfaction kystique de la grosseur d'un pois, ronde, élastique, mobile. Avec cette orientation, on en découvre d'autres dont le malade peut préciser la date d'apparition bien qu'il ne leur ait jamais accordé la moindre importance car ils se sont installés silencieusement. Voici leur répartition :

2 kystes sous le cuir chevelu du côté droit de la tête ;

1 kyste dans le plancher de la bouche, contre l'arc dentaire inférieur droit;

1 kyste dans la fosse sus-claviculaire gauche ;

1 kyste dans le sillon delto-pectoral droit ;

1 kyste à la pointe du V deltoïdien gauche ;

1 kyste sur le plan costal droit (ligne axillaire) ;

1 kyste para-ombilical droit ;

3 kystes dans la région lombo-sacrée ;

1 kyste sur la crête iliaque gauche ;

2 kystes aux jambes.

Biopsie le 28 mars : « *Cysticercus cellulosœ* » (Dr Advier).

Liquide céphalo-rachidien (ponction en position assise).

Tension : 42 (appareil de Claude).

Epreuve de Queckenstedt-Stookey : 42 à 45.
Poussée abdominale : + 5.
Terminale : 37.
Cytologie : 5 éléments au millimètre cube.
Albumine : 0,30.
Bordet-Wassermann : négatif.
Par ailleurs :
Examen des yeux : Tension artérielle rétinienne : minima : 35 ; maxima : 90.
Fonds et champs normaux.
Crâne osseux : Radiologiquement normal.
Hémogramme : normal (1 éosinophile 0/0).

A cause de l'unique crise, on décide de se contenter d'une surveillance médicale et l'officier reprend son service. Dix mois s'écoulent sans incidents dans une santé parfaite. Mais, peut-être favorisés par un surmenage intensif très récent, de nouveaux accidents comitiaux apparaissent.

Le 23 novembre 1938, crise Bravais-Jacksonnienne gauche à début labial gauche suivie de perte de connaissance. Deux heures avant, dans un tramway, crise spasmodique labiale gauche avec trismus léger.

Du 23 au 26 novembre, sept crises convulsives à localisation hémifaciale gauche débutant toujours par la commissure labiale, s'étendant parfois au maxillaire inférieur (trismus léger, latéralisation gauche) et au peaucier (« peau du cou tendue »), sans perte de connaissance.

L'examen neurologique long et minutieux signale exclusivement :
1° l'aréflexie cutanée abdominale et crémastérienne constatée à un précédent examen.
2° une dénivellation franche de la main gauche et du bras lorsqu'on demande au malade d'amener, les yeux fermés, les mains à la même hauteur en avant, bras tendus horizontalement : la main gauche s'élève très nettement au-dessus de l'autre qui s'arrête en bonne position.

Par ailleurs, l'hémogramme est strictement normal ;
le crâne est radiologiquement normal ;
l'examen des yeux complètement négatif.

Dans l'observation qui va suivre, l'évolution de la maladie parasitaire a été d'une richesse séméiologique considérable du fait de la densité des kystes. Les poussées évolutives se sont traduites par des syndromes divers dont l'intrication a longtemps égaré le diagnostic. Nous nous proposons de revenir plus longuement sur ce cas instructif, aussi n'en donnerons-nous aujourd'hui qu'un aperçu sommaire.

Observation II. — Il s'agit d'un noir originaire du Dahomey ; sur le bateau qui le ramène en France, il présente, avec des phénomènes pulmonaires fébriles, une crise comitiale et des douleurs dans les masses musculaires des mollets.

Hospitalisé à son débarquement le 20 septembre 1937.

Les phénomènes pulmonaires n'expliquent pas une pyrexie capricieuse qui leur survit plus de 15 jours.

Toutes les recherches de protozoaires sanguicoles restent négatives, de même que les recherches du bacille de Koch et d'autres examens restent négatifs.

Dans l'après-midi du 11 novembre, après avoir accusé pendant 5 à 6 jours des céphalées, s'installe un état de mal épileptique qui dure jusqu'au lendemain. A la reprise de connaissance, syndrome méningé clinique (KERNIG et BRUDZINSKI positifs) et humoral : la ponction lombaire donne, en effet :

500 éléments au millimètre cube,

0,60 d'albumine,

sans trypanosomes ni bacilles de KOCH (ensemencement sur milieu de LÖWENSTEIN négatif).

Nouvelle onde thermique de plusieurs jours, à clochers irréguliers, dans les jours qui suivent.

Fond d'yeux et champs visuels normaux.

Le liquide céphalo-rachiden montre la disparition progressive du syndrome méningé : il passe de 27 éléments à 6 tandis que l'albumine retombe à 0,22.

Le 29, syndrome alterne pédonculaire, transitoire avec ptosis de la paupière supérieure gauche, et hémiparésie droite.

Toute cette évolution morbide se poursuit chez un individu truffé de cysticerques (on compte plus de 100 kystes sous-cutanés et musculaires) ; il s'agit de *Cysticercus cellulosæ* (pas de dévagination après séjour à l'étuve en macération de muqueuse intestinale de chien).

Des nombreux examens pratiqués pendant son hospitalisation, retenons seulement :

une mononucléose marquée au cours des examens successifs, atteignant jusqu'à 60 o/o,

une éosinophilie moyenne entre 5 et 8 éléments,

la présence dans le sang de microfilaires d'*Ach. perstans.*

Tous les examens de selles ont été négatifs.

Le malade quitte le service en bonne santé le 23 février 1938.

Le 18 mai, A... est hospitalisé de nouveau pour une crise comitiale qu'il a présentée au cours de son sommeil. Durée 1 h. 30. L'examen neurologique à son entrée signale :

une exophtalmie légère avec un nystagmus dans le regard latéral gauche ;

fonds d'yeux et champs visuels normaux ;

léger déficit cérébelleux au membre supérieur gauche (PURT-STEWART positif) ;

aréflexie abdominale.

Les radiographies du crâne montrent, à 2 cm. au-dessus de la base du rocher, deux images arrondies de la taille d'un pois chiche (profil gauche seulement). Une encéphalographie gazeuse par voie lombaire donne une image expressive du ventricule gauche dont le contour festonné est vraiment curieux.

La corne sphénoïdale est étranglée à sa naissance par les deux images vues sur les clichés simples.

La ponction lombaire montre :

Pression : 40 (appareil de CLAUDE).

Manœuvre de QUECKENSTEDT-STOOKEY : 40-50.

Cytologie : 10 lymphocytes par millimètre cube, pas d'éosinophiles.

Albumine : 0,22.

Benjoin colloïdal (16 tubes) : négatif.

Réaction de HECHT : négative.

Dans le sang, éosinophilie à 12 o/o, présence de microfilaires de *Ach. perstans.*

Un électrocardiogramme pratiqué révèle une modification inattendue du tracé. Il existe, en effet, une inversion de l'onde T en D2 et D3 qui, en l'absence de toute autre raison d'atteinte cardiaque, laisse supposer la présence de cysticerques dans le myocarde.

En résumé, crises épileptiques généralisées avec fortes réactions méningées post-critiques, liées à l'évolution de la cysticercose périventriculaire (ventricule gauche surtout). La localisation des kystes explique de manière satisfaisante la fièvre et le syndrome pédonculaire transitoire.

Aucun de ces deux malades n'a présenté d'infestation connue par *Tœnia saginata*. Les examens de selles pratiqués sont restés négatifs. Dans l'un des cas le chiffre des éosinophiles est constamment resté normal. Dans l'autre on note à différents hémogrammes une proportion d'éosinophiles variant de 5 à 12 o/o. Mais un parasitisme associé par *Achantocheilonema perstans* assume vraisemblablement la plus grande responsabilité dans cette réaction.

CONSIDÉRATIONS HISTO-PATHOLOGIQUES SUR LES LÉSIONS INTESTINALES RELEVÉES DANS UN CAS D'ANKYLOSTOMIASE DU NOIR (1)

Par J. MAUZÉ

Comme le remarquent LANGEN et LICHTENSTEIN, il est rare que l'on ait à pratiquer l'autopsie d'un malade décédé d'ankylostomiase ; c'est presque toujours à une cause pathologique différente que l'on doit l'occasion de pratiquer cette intervention sur un cadavre parasité par ces helminthes.

Le malade qui nous a fourni la matière de cette étude est mort des suites d'une arthrite grave compliquée. L'autopsie pratiquée par M. DEJOU l'a été dans d'excellentes conditions pour l'histologiste et a révélé une infestation intestinale considérable du sujet par des ankylostomes, dont la diagnose de variété n'a pu être effectuée sur un ver bien conservé ; il s'agit toutefois probablement de *Necator americanus*, le malade provenant de l'A. O. F.

Une première constatation importante a retenu l'attention : ce n'est pas le duodénum qui est parasité, mais le jéjunum, le pre-

(1) Nous remercions M. le Professeur MOSSINGER de la Faculté de Médecine de Marseille, qui nous accueille toujours si bienveillamment dans son laboratoire.

Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène Coloniales de Marseille, le 1er décembre 1938.

mier segment intestinal restant parfaitement indemne. Le jéjunum légèrement œdématié, congestif, présentait sur la muqueuse de petites zones hémorragiques, nombreuses et par endroits confluentes, certaines nécrotiques, les villosités paraissant macroscopiquement abrasées dans ces régions.

La localisation essentielle sur le jéjunum ne nous semble pas avoir été signalée. Nous savons bien que, dans beaucoup de cas d'infestation même moyenne, les parasites que la muqueuse duodénale ne suffit plus à nourrir, émigrent vers le jéjunum, mais alors l'atteinte jéjunale est secondaire à une atteinte grave et concomitante de la portion duodénale. Rien de tel ici, macroscopiquement et microscopiquement le duodénum est indemne.

On a l'habitude de décrire les lésions histo-pathologiques intestinales dans l'ankylostomiase de la façon suivante : broutage de la muqueuse, surtout au sommet des villosités, hémorragies plus ou moins abondantes, et bien souvent infiltration lymphocytaire de la sous-muqueuse par suite de l'intervention secondaire de germes pathogènes auxquels les ankylostomes ouvrent la porte par les traumatismes qu'ils produisent sur la muqueuse. D'une façon générale, en compulsant les ouvrages, c'est bien plus des descriptions macroscopiques que l'on trouve que des descriptions microscopiques.

Dans le cas qui nous occupe, les altérations anatomo-pathologiques portent et sur la muqueuse et sur la celluleuse, les autres éléments : *muscularis mucosæ* et musculeuse, paraissant indemnes ; la séreuse est sensiblement épaissie.

Les lésions que l'on observe sur *la muqueuse* sont purement d'ordre traumatique et réactionnel. Les villosités qui ne sont pas modifiées ni dans leur volume ni dans leur allure générale ont leur sommet abrasé, dépouillé de la muqueuse qui les recouvre normalement. Cette lésion ne s'étend pas aux espaces intervillaires où la muqueuse existante paraît hyperfonctionner par sécrétion intense de mucus. En somme, pour reprendre l'image souvent employée du « broutage » de la muqueuse par les parasites, on a l'impression d'une pelouse tondue en certains endroits, tellement tondue qu'on voit la terre à nu.

Il va sans dire que ces traumatismes ne vont pas sans réaction de l'organisme, sous la forme d'hypersécrétion de mucus par les cellules restantes ; les espaces intervillaires sont comblés de débris cellulaires, de sang et de *tissu fibrinoïde* qui signe la réaction. On observe, en outre, la présence anormalement marquée de très nombreux *éosinophiles* au niveau de la muqueuse. On note une suffusion sanguine légère entre les glandes de Lieberkün qui par ailleurs sont normales, quoique en hyperactivité sécrétoire.

Nous avons dit que la *muscularis mucosæ* était indemne.

Les lésions les plus marquantes qui viennent ensuite, portent sur la *celluleuse* qui présente un véritable *état d'angiomatose*, avec une hypervascularisation de cette tunique, des vaisseaux gorgés de sang, à parois épaissies. Les clichés joints illustrent suffisamment cet état particulier. Enfin, plus généralement, on note une infiltration lymphocytaire d'intensité variable selon les points examinés.

La *musculeuse* est normale, ses deux couches ne présentant rien de particulier à noter.

Comme nous l'avons déjà relaté, la *séreuse* est épaissie, avec des vaisseaux dilatés et gorgés de sang.

En définitive, trois éléments prédominent dans ce tableau histopathologique :

la localisation des parasites sur le jéjunum,

le broutage de la muqueuse au niveau des villosités, à leur sommet et les réactions fibrinoïdes et sécrétoires dans la partie restante,

l'angiomatose intense de la celluleuse.

Comment interpréter l'angiomatose ?

Il s'agit très vraisemblablement d'une réaction défensive de l'organisme, — mais comment l'expliquer ? — par quel mécanisme ? — il est difficile de le concevoir. S'agit-il de suppléer à la perte de sang provoquée au niveau de la muqueuse par les parasites, par des moyens d'apport supplémentaires ? — S'agit-il d'emmener plus vite et en plus grand nombre sur les lieux même du combat des éléments de la défense : les cellules blanches du sang, — il est malaisé de résoudre la question.

Enfin il ne faut pas négliger l'éosinophilie marquée au niveau de la muqueuse. Il est curieux de constater que l'organisme envoie, sur place, un nombre très important de ces éléments dont les granulations particulières sécrètent un corps hautement anti-parasitaire. C'est, on ne peut mieux le faire, l'utilisation des compétences.

Grâce à l'obligeance de M. le Professeur Joyeux, qui nous a aimablement confié des coupes d'intestin de *Cercopithecus patas* infectés expérimentalement par des *Necator americanus*, coupes qu'il a pratiquées en 1911 en Guinée, nous avons pu établir une comparaison entre les lésions. Celles que nous observons sur le singe sont classiques, toutefois la réaction fibrinoïde y est assez peu marquée, par contre il y a là aussi une hypersécrétion de mucus par les cellules de la muqueuse restante, mais en aucun point, on ne peut retrouver cet état d'angiomatose de la celluleuse que nous avons noté dans le cas qui a fait l'objet de cette communication.

Travail du Laboratoire de l'Ecole d'Application du Service de Santé des Troupes coloniales.

SUR UN CAS DE MYIASE RAMPANTE

Par Ch. JOYEUX, J. SAUTET et P. ARTAUD (1)

Nous rapportons ci-dessous un cas de myiase rampante, probablement dû à une larve primaire de *Gastrophilus hæmorrhoidalis* (L.), intéressant en raison du parasitisme multiple et de l'aspect clinique différent des lésions, suivant qu'elles étaient compliquées ou non d'infection microbienne secondaire.

Observation clinique. — G... Louise, 11 mois, habitant à Marseille. Cette enfant a passé l'été à Figari (environs de Porto-Vecchio, Corse). Elle y séjourne du mois de juillet au 25 octobre 1938. A cette date, elle revient à Marseille. Le jour même de son débarquement, sa mère remarque, pour la première fois, des lésions cutanées qui persistent les jours suivants. Elle vient à la consultation de l'un de nous le 8 novembre..

A l'examen clinique, on constate :

1° Sur l'angle supéro-externe de l'omoplate gauche, un fin sillon brunâtre, sous-cutané, non ramifié, légèrement surélevé, donnant l'illusion d'un cheveu vu par transparence. Il est très sinueux et ne montre aucune trace d'inflammation. Une de ses extrémités se perd dans la peau saine ; l'autre présente une très légère surélévation, dans laquelle on distingue, à la loupe, un petit corps étranger, noir et allongé.

2° Sur la partie antéro-supérieure du bras droit existe une lésion identique, mais légèrement érythémateuse. On constate également, à l'une des extrémités, un petit corps ayant le même aspect que dans l'autre lésion.

3° Sur la joue droite, descendant jusqu'à la partie médiane du menton, on observe une ligne à sinuosités moins serrées. Ici, une infection secondaire a modifié l'aspect morphologique : le sillon est beaucoup plus large, la lésion présente une réaction inflammatoire ; le grattage a provoqué, sur le menton, des croûtes de type impétigineux. Il est impossible d'apercevoir un corps étranger à l'extrémité du trajet.

On peut facilement expliquer cet aspect clinique différent par l'absence d'infection des deux premières lésions, inaccessibles au grattage.

Au laboratoire de Parasitologie, on extirpe, avec un vaccinostyle, les corps étrangers des deux premières lésions ; ce sont des larves de gastrophiles, étudiées plus loin. La troisième lésion, compliquée d'infection, est traitée par le liquide de Dakin au tiers, appliqué en compresses humides. Cette thérapeutique amène la disparition de l'inflammation. Le 15 novembre, il ne reste plus qu'une ligne très légèrement érythémateuse, à l'extrémité de laquelle on ne peut mettre en évidence aucun corps étranger identifiable. Une biopsie, faite à ce niveau, est entièrement négative. Les deux autres lésions de l'épaule et du bras ont complètement disparu.

(1) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène Coloniales de Marseille, le 1er décembre 1938.

La formule leucocytaire donne :

Polynucléaires	48
Mononucléaires	46
Eosinophiles	6

Elle est donc normale pour un enfant de 11 mois. Le sang et les selles ne contiennent aucun parasite.

D'après les renseignements fournis par les parents de la malade, ce parasitisme a donc été contracté en Corse, pendant l'été 1938. Au cours des fortes chaleurs, l'enfant était à peu près nue : ainsi s'expliquent les lésions des régions dorsales.

Examen des larves. — Les deux parasites ont pu être comparés à d'autres larves d'œstridés des collections de notre laboratoire. Les crochets buccaux saillants, la robustesse des épines permettent



Fig. 1. — Epine du deuxième segment et poils :

A. *Gastrophilus intestinalis* (de Geer).
B. *Gastrophilus hæmorrhoidalis* (L.).

de les ranger dans les *Gastrophilus*. Elles mesurent respectivement, en µ : 1.050 × 160 et 925 × 200. Nous les interprétons comme représentant le premier stade. En effet, des larves de *Gastrophilus intestinalis* (de Geer), encore contenues dans leurs œufs ou en cours d'éclosion, récoltées sur des poils de chevaux, ont des dimensions analogues, soit 1.100 à 1.200 µ de long.

Les larves primaires de *Gastrophilus* sont loin d'être parfaitement connues; aussi donnons-nous notre détermination sous toutes réserves. Nous admettons *a priori* qu'il doit s'agir d'une espèce communément rencontrée dans la région. Nous l'étudions en nous

basant sur les caractères donnés par G. Dinulescu dans sa thèse (1). Cet auteur décrit les larves primaires de *G. intestinalis* (de Geer); *G. hæmorrhoidalis* (L.); *G. nasalis* (Clark); *G. inermis* (Brauer).

Les rangées d'épines manquent dans les derniers segments, ce qui élimine *G. inermis*. Nous écartons aussi *G. nasalis* d'après le dessin de G. Dinulescu. Restent donc *G. intestinalis* et *G. hæmorrhoidalis*. Ces deux larves diffèrent par la taille des crochets, notamment sur le deuxième segment, et par les poils du corps. Tous ces organes sont plus longs chez *G. intestinalis* que chez *G. hæmorrhoidalis*. Nous représentons (Fig. 1), les crochets du deuxième segment et les poils, chez *G. intestinalis* de notre collection et chez notre larve. Ils sont nettement plus petits pour cette dernière. Nous pensons donc pouvoir assimiler les parasites récoltés chez notre malade à des larves primaires de *Gastrophilus hæmorrhoidalis* (1).

Laboratoire de Parasitologie,
Institut de Médecine et de Pharmacie coloniales de Marseille.

COMPORTEMENT DES ŒUFS DE L'*AEDES GENICULATUS* OLIV. SOUMIS AUX INFLUENCES ALTERNANTES D'HUMIDITÉ ET DE SÉCHERESSE, EN CONDITIONS NATURELLES ET EXPÉRIMENTALES

Par E. ROUBAUD et J. COLAS-BELCOUR

La résistance à la dessiccation des œufs de certaines espèces d'Aëdines dont les larves se développent lors de l'inondation des prairies est une propriété très connue qui a fait l'objet de nombreux travaux américains et allemands. La pullulation de ces moustiques correspond à deux maxima qui suivent de près les pluies du printemps et de la fin de l'été. Les œufs pondus par la génération automnale, passant ainsi l'hiver à sec, peuvent éclore au printemps suivant. Expérimentalement, F. W. Miller (2) a montré que, sur un lot d'œufs d'*Aëdes vexans* Mg. (*sylvestris* Theo.) pondus en 1928, trois larves pouvaient encore éclore en 1931, après addition d'eau. Cette propriété est également partagée par les Aëdines domestiques,

(1) G. Dinulescu. Recherches sur la biologie des Gastrophiles. Anatomie physiologique, cycle évolutif. *Annales des Sciences naturelles. Zoologie*, 10e série, XV, pp. 1-183, 1932.

(2) Mosquito Investigations. *Rept. New Jersey Agric. Expt. Sta.*, 1930-1931-1932, pp. 139-182, *in Rev. Appl. Ent., B.*, t. XXI, 1933, pp. 270.

tels l'*Aëdes ægypti* dont les œufs prêts à éclore peuvent se conserver à sec. La question devait se poser également pour l'*A. geniculatus* Oliv. dont les gîtes larvaires constitués par l'eau des trous d'arbres sont souvent très précaires et d'une durée restreinte.

Les œufs de cet Aëdine sont pondus soit sur les parois des gîtes, soit à la surface de l'eau et, lorsque celle-ci s'évapore, on les retrouve principalement dans le terreau végétal qui tapisse le fond des trous. MAC GREGOR (1) en Angleterre, comme GALLI-VALERIO (2) en Suisse, lors de la longue période de sécheresse qui marqua 1921, constatèrent que les gîtes normaux des moustiques diminuèrent en nombre, ou même disparurent complètement dans certaines régions, et qu'il n'y eut pas, en juin, l'habituelle pullulation de ces moustiques. Le repeuplement de ces gîtes, les années suivantes, est-il dû comme le pense JAMES (3) à l'existence de gîtes permanents dans la région éprouvée ou dans une contrée voisine? Cet auteur appuie son opinion sur certaines observations de CHRISTOPHERS qui constata, dans le Punjab, que, même dans les périodes de sécheresse, il persistait des gîtes, des « sanctuaires de moustiques » qui assuraient la pérennité des espèces dans ces zones temporairement appauvries.

Non seulement les œufs de l'*A. geniculatus* peuvent subsister tout un hiver sur les parois humides ou dans les détritus végétaux des trous d'arbre, ainsi que l'ont constaté tous ceux qui ont étudié cette espèce, mais encore y résister à la dessiccation et vivre en état d'anhydrobiose (4); c'est cette propriété qui assure la continuité de l'espèce, même dans des gîtes presque constamment desséchés au cours d'étés particulièrement rigoureux. Comment se comporteront-ils lors des alternances naturelles d'humidité et de sécheresse? Nos observations faites sur les œufs contenus dans le terreau d'un gîte particulièrement abondant nous apportent quelques précisions sur ce point et, par suite, nous ont paru dignes d'être rapportées.

OBSERVATION I. — Au printemps 1937, l'un de nous a reconnu en Basse-Normandie, un gîte constitué par la souche d'un arbre récemment abattu et contenant de nombreuses larves d'*A. geniculatus* dont l'élevage servit à des expériences de transmission de fièvre jaune (5). Le gîte fut alors vidé de l'eau et des larves qu'elle con-

(1) M. E. MAC GREGOR. *Bull. Ent. Res.*, t. XII, 1922, p. 205-209.

(2) B. GALLI-VALERIO et J. ROCHAZ DE JONGH. *Centralblatt f. Bakt. u. Paras. und Infekt. Krank.*, t. LXVII, 1913, p. 472.

(3) S. P. JAMES. *Bull. Ent. Res.*, t. XII, 1922, p. 427.

(4) E. ROUBAUD et J. COLAS-BELCOUR. *C. R. Acad. Sciences*, t. CLXXXII, 1926, p. 871.

(5) E. ROUBAUD, J. COLAS-BELCOUR, G. J. STEFANOPOULO. *C. R. Acad. Sciences*, t. CCV, 1937, p. 182.

tenait ; durant les mois d'été, jusqu'en octobre, il resta à sec. Y eut-il des pontes tardives de cette seconde génération annuelle dont nous parle Mac Gregor (1) ? Celle-ci ne paraît pas exister dans cette contrée où les moustiques adultes disparaissent à la mi-août (2). Quoi qu'il en soit, de la terre prélevée dans le fond du gîte, à la fin de septembre, nous montra qu'il existait encore de nombreux œufs qui éclorent après addition d'eau.

Cette année, le 17 avril 1938, le gîte réexaminé est toujours à sec. Instruits par l'observation précédente, nous y prélevons de la terre mêlée de fragments de bois pourri et de feuilles mortes et nous la mettons à l'eau à la fin de mai. De nombreuses larves éclosent alors et donnent naissance à un élevage où les mâles prédominent (une quarantaine de ♂ pour 8 ♀). Malgré cette proportion favorable, aucune fécondation n'a lieu dans les petites cages de Roubaud où ces moustiques sont restés du 11 au 16 juin ; les pontes obtenues sont stériles et les spermathèques des femelles en expérience examinées après dissection, ne montrent aucun spermatozoïde.

En fin de juin 1938, la terre qui contenait les œufs est, après rejet du liquide surnageant, redesséchée à la température du laboratoire et conservée dans cet état, pendant treize semaines, à l'abri de tout apport nouveau de pontes. Le 13 octobre 1938, nous la délayons dans de l'eau et constatons, le 17 octobre 1938, l'éclosion de quatre jeunes larves. Aucune nouvelle larve n'apparaît ultérieurement jusqu'au 28 novembre 1938, date à laquelle la terre est à nouveau soumise à la dessiccation (3).

Observation II. — Le gîte déjà mentionné dans l'observation précédente a été suivi pendant l'été dernier. Desséché à la fin de juillet, il s'est rempli d'eau aux pluies de la mi-septembre ; des larves de l'*Aëdes* s'y développèrent alors et, à la fin du mois (29 septembre 1938), on les recueillit alors qu'elles étaient aux 2e et 3e stades. Dans le but de compléter l'observation précédente, on préleva, d'une part, les larves qui, abondamment nourries, achevèrent toutes leur développement sauf une (élevage A = 18 adultes dont 11 ♀ soit 61,1 o/o) et, d'autre part, de la terre et des détritus végétaux provenant du fond du gîte et qui fut soumise à une dessiccation lente.

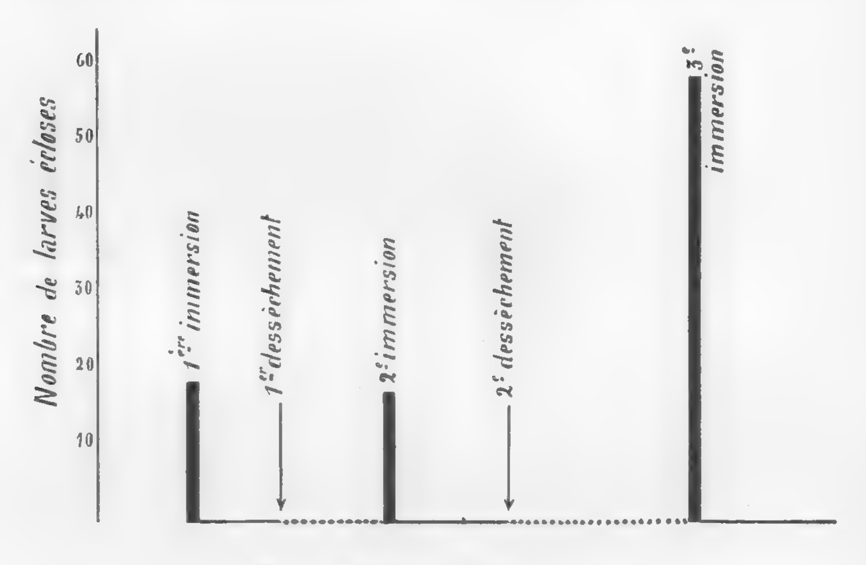
On soupçonnait ce milieu de contenir des œufs non éclos en

(1) M. E. Mac Gregor. *Parasitology*, t. XXIV, 1932, p. 182.

(2) Exceptionnellement cette année, nous avons capturé, à la fin d'octobre, une femelle non fécondée dans un hangar où hibernaient quelques *Culex pipiens*.

(3) Réhydratée le 28 décembre, cette terre a encore donné naissance à plusieurs jeunes larves.

septembre, œufs qui pouvaient provenir comme ces derniers de pontes de l'année précédente ou d'une génération de juin, assez hypothétique si l'on se rappelle la sécheresse qui marqua la fin du printemps et le début de l'été. La terre prélevée fut soumise à une *deuxième immersion* le 15 octobre 1938 (la *première immersion*, naturelle celle-là, étant due aux pluies de septembre et ayant donné naissance à l'élevage A). Dans le mélange terre-eau conservé à la température du laboratoire (environ + 20° C.), on recueillit, le 17 décembre 1938, 17 larves nouvellement écloses qui, séparées (élevage B) donnèrent, 18 jours après, les premiers adultes ; sur ces 17 moustiques, il y avait 10 ♀ soit 58,8 o/o. La durée



Graphique de l'Obs. II.

moyenne du développement de l'œuf à l'adulte fut de 21 jours pour une température moyenne d'environ + 20° C ; (les durées moyennes de développement obtenues par Eckstein (1) furent 36 jours à + 9° C. et 10 jours à + 24° C.).

Aucune nouvelle larve n'apparut après le 17 octobre 1938 et la terre fut mise à dessécher le 7 novembre 1938, dans les conditions habituelles et conservée ainsi jusqu'au 6 décembre 1938. A cette date, elle subit une *troisième immersion* ; cette opération eut lieu à 11 heures du matin et le nouveau mélange terre + eau fut gardé à la température du laboratoire (+ 19° C.). On pouvait

(1) F. Eckstein. *Zeitschr. angewandte Entom. Berlin,* VI, n° 1, 1919, p. 93.

déjà voir, ce même jour, à 17 heures, une dizaine de petites larves. Les 7, 8 et 7 novembre 1938, 58 larves au total purent être isolées qui constituent un élevage C (cf. graphique).

On voit ainsi (observation I) que des œufs pondus l'année précédente peuvent se conserver à sec ou non pendant tout l'hiver et donner des adultes le printemps suivant ou même plus tard, ce qui entraîne dans ce cas, avec la superposition des pontes de la fin du printemps, un chevauchement des générations dans le gîte, chevauchement analogue à celui observé par nous pour les larves de l'*Anopheles plumbeus* Hal. et Steph. (1). Les œufs de l'*A. geniculatus* conservés à sec n'éclosent pas tous simultanément par addition d'eau ; une partie d'entre eux restent indifférents, même si on les laisse dans l'eau pendant un temps prolongé (2); le dessèchement du milieu, suivi de sa réhydratation, permet alors l'éclosion d'une nouvelle quantité de ces éléments. Cette expérience explique que, si dans un gîte naturel, les larves venaient à périr par évaporation de l'eau, malgré une longue période de sécheresse consécutive, une nouvelle pluie puisse provoquer l'apparition d'un nouveau peuplement larvaire de l'Aëdine.

Il semble que la réhydratation, faisant suite aux dessèchements du milieu contenant les œufs, agisse sur ces éléments comme l'un de ces facteurs mécaniques, véritables stimuli de l'éclosion, auxquels l'un de nous a consacré une étude à propos de l'œuf de l'*Aëdes ægypti* (3). Il est intéressant, en outre, de noter que, dans ces expériences consacrées à l'influence stimulante du choc sur les pontes de l'*A. ægypti*, les éclosions dues aux premières agitations de milieu étaient souvent moins importantes que les suivantes, phénomène qui se trouve également répété dans notre observation II ; la troisième réhydratation du milieu s'y est accompagnée en effet de l'éclosion de 58 larves, alors que la première et la seconde n'avaient donné respectivement que 15 et 17 éclosions (élevages A et B) (4).

(1) E. ROUBAUD et J. COLAS-BELCOUR. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVII, 1934, p. 546.

(2) Dans une autre expérience faite pendant l'hiver, nous avons constaté que, sur un lot d'œufs récoltés en septembre et restés dans l'eau pendant tout l'hiver à la température du laboratoire, 5 larves seulement éclorent à des intervalles éloignés au cours de cette période, alors qu'une éclosion massive avait marqué le début de l'immersion du mélange terre + œufs ; vu la rareté des éclosions et la longue période indifférente qui l'a suivi, nous avons même abandonné ce prélèvement, le croyant épuisé.

L'existence de ces œufs à développement retardé, même en milieu liquide, a été reconnue pour cet *Aëdes*, par différents auteurs, en particulier par MAC GREGOR (*loc. cit.*).

(3) E. ROUBAUD, *Ann. Inst. Pasteur.* t. XLIII, 1929, p. 1093.

(4) Il semble que ces stimulants d'éclosion soient liés à la variation brusque des conditions physiques auxquelles sont soumis les œufs. Pour l'*Aëdes*

En résumé, nous avons constaté que les œufs de l'*A. geniculatus* — et c'est là une parenté biologique de plus avec l'*A. ægypti* — non seulement résistent à une sécheresse prolongée, ce qui a pour conséquence la pérennité de cette espèce dans des gîtes souvent précaires, mais que tous les œufs conservés à sec n'éclosent pas dès la première rehydratation du milieu qui les contient : un certain nombre restent indifférents ; ces éléments peuvent éclore après un ou plusieurs dessèchements, si des réhydratations favorables à leur développement interviennent (1). Ces survies des œufs pendant des périodes prolongées et malgré des alternances répétées d'humidité et de sécheresse, peuvent provoquer, dans un même gîte, un chevauchement des diverses générations du moustique, les nouvelles pontes pouvant se superposer à celles issues d'une génération précédente.

Le développement de l'œuf à l'adulte pour une température moyenne d'environ + 20° C. a duré 21 jours.

NOUVELLE MÉTHODE DE DOSAGE DE LA QUININE

Par R. O. PRUDHOMME

Les méthodes de dosage de la quinine sont, pour la plupart, longues et délicates. Celle que nous allons décrire n'est pas plus spécifique que la réaction de précipitation par le réactif de Bouchardat (iodure double de mercure et de potassium), mais elle a l'avantage d'être rapide, simple et d'une grande sensibilité. Elle est basée sur la propriété qu'ont la quinine et plusieurs autres

ægypti, la sensibilité de l'œuf en état de latence est telle qu'il suffit d'une chute thermique de courte durée pour provoquer l'éclosion. Des œufs demeurés sans éclore depuis plusieurs semaines sur une nappe d'eau à température de 25° C. continue, portés brusquement pendant quelques minutes à température plus basse (+ 13° C.), éclosent parfois d'une façon massive.

(1) D'après les observations faites dans la nature par ECKSTEIN (*loc. cit.*), l'alternance de pluies abondantes et de chaleur serait même la meilleure condition pour assurer une large pullulation de l'*A. geniculatus*, le développement larvaire et nymphal se trouvant notablement accéléré par l'élévation de la température.

Cet auteur a constaté, en outre, dans le trou d'arbre qu'il a observé, l'apparition, dès le printemps, de plusieurs séries successives d'éclosions ; il semble les attribuer aux variations du niveau de l'eau atteignant des œufs qu'il avait jusqu'ici respectés. Ce mécanisme est différent du nôtre, notre mélange terre + œufs ayant été soumis à une immersion *totale* dans chacune de nos expériences. Il peut cependant être cause, d'après les observations d'Eckstein, d'un chevauchement des générations dans un même gîte, même permanent.

alcaloïdes de former, avec certains colorants du type acide, des combinaisons colorées insolubles dans l'eau mais solubles dans le chloroforme : si l'on prend une solution à 1 o/o de sulfate de quinine et qu'on y ajoute quelques gouttes d'éosine à 2 o/o, on voit un précipité rouge se former que l'addition d'un peu de chloroforme dissout en prenant une teinte rouge. Avec des solutions diluées de quinine, le précipité reste invisible, mais le chloroforme prend une teinte rose qui s'accentue avec le temps. La coloration est encore perceptible avec 1/1000 de milligramme de quinine dissous dans 10 cm^3 d'eau.

Le pH du milieu où se passe la réaction est d'une importance capitale. En opérant dans des solutions tampons de pH différents, nous avons vu que la coloration du chloroforme atteint son maximum entre pH 6,5 et 7,6. Au pH inférieur à 2 ou supérieur à 10, le chloroforme reste parfaitement incolore.

A un pH déterminé, la teinte obtenue est proportionnelle à la quantité de quinine mise en jeu. Pour une forte teneur en quinine, la couche aqueuse surnageant le chloroforme se décolore complètement : tout le colorant est entré en combinaison avec la quinine. Il importe alors d'en ajouter une plus grande quantité pour qu'il ne reste plus de quinine libre.

Pour faire un dosage, on prépare des étalons colorimétriques correspondant à des quantités de quinine déterminées. Nos étalons étant établis avec le sulfate de quinine, le dosage sera évalué dans ce même sel. La technique du dosage diffère pour l'urine et le sang ou les organes. Nous allons, dans cette note, n'envisager que le cas de l'urine.

Si l'on ajoute le colorant dans l'urine, le chloroforme ne prend une teinte appréciable que pour de fortes doses de quinine et, de plus, il se sépare très lentement car il forme, avec l'urine, une émulsion persistante. Il faut donc, au préalable, déféquer l'urine. On ne peut se servir que d'un déféquant qui ne précipite pas la quinine de ces solutions. L'acétate neutre de plomb en solution à 10 o/o convient très bien. On élimine l'excès de plomb pour ramener la solution à pH 7 sans provoquer la précipitation d'un hydrate. Cette élimination se fait à l'aide d'un excès d'acide sulfurique qui précipite le plomb sous forme de sulfate.

Nous employons comme colorant du type acide soit l'éosine, soit le vert lumière. Ce dernier corps d'ailleurs donne des réactions moins facilement décelables que celles de l'éosine.

a) *Préparation des étalons.* — On répartit dans une série de tubes à essai, 10 cm^3 d'urine. On ajoute à chaque tube une quantité de sulfate neutre de quinine qui va de 2 mg. à 0 mg. 01. Quand la solution est complète, on additionne chaque tube de 5 cm^3 d'acé-

tate neutre de plomb à 10 o/o. Après quelques instants on filtre. A 12 cm³ de ce filtrat, on ajoute 5 gouttes d'acide sulfurique concentré à 65°B. On agite et, après quelques minutes, on filtre à plusieurs reprises sur le même filtre jusqu'à obtenir un liquide parfaitement clair. A 9 cm³ de ce liquide, on ajoute une goutte de solution de tournesol (lequel est insoluble dans le chloroforme et ne donne pas de combinaison avec la quinine). On neutralise avec quelques gouttes de lessive de soude à 36°B jusqu'à coloration lilas. 2 cm³ d'une solution-tampon de phosphate servent à ajuster à pH 7 (1). On ajoute 4 gouttes de solution d'éosine ou de vert lumière à 2 o/o au liquide total, on agite et on y jette 3 cm³ de chloroforme. On agite encore fortement. Le chloroforme se teinte proportionnellement à la quantité de quinine.

Après 4 heures, on prélève le chloroforme avec une pipette et on le répartit dans des tubes à hémolyse que l'on scelle pour éviter l'évaporation du chloroforme. On a ainsi une gamme de colorations qui correspond à des quantités de sulfate neutre de quinine de 2 mg. à 0 mg. 01. On conserve cette échelle à l'abri de la lumière. Il est évident que l'on peut construire une échelle correspondant à des quantités de quinine plus fortes ou plus faibles. Il est à remarquer cependant que pour de fortes doses la coloration est trop intense pour pouvoir être bien évaluée et que d'autre part on ne peut guère descendre en dessous de 0 mg. 005 de quinine car à cette concentration la coloration est trop faible. On doit d'ailleurs en dessous de 0 mg. 01 laisser le chloroforme en contact pendant 24 heures avec le liquide surnageant avant de le décanter.

b) *Dosage proprement dit.* — On opère exactement comme ci-dessus avec 10 cm³ de l'urine à examiner. La coloration du chloroforme est comparée à celle des étalons. Cette comparaison ne peut se faire que lorsque le chloroforme est décanté dans un autre tube car il arrive souvent qu'un peu du liquide surnageant se glisse entre le chloroforme et le tube de verre et laisse croire à une réaction positive.

Il est à remarquer que cette méthode convient non seulement à la quinine, mais aussi à d'autres alcaloïdes tels que la cinchonine, l'éphédrine, la pilocarpine, l'atropine, l'ésérine, etc... Nous avons vérifié que des médicaments courants comme l'aspirine, les sulfamides, ou des corps comme l'urée, l'adrénaline, la digitaline, les acides aminés, etc..., donnaient des réactions négatives.

(1) Le tampon de phosphate que nous utilisons est celui de Sörensen concentré cinq fois. Pour le préparer, on dissout 13 g. 617 de phosphate monopotassique dans 300 cm³ d'eau d'une part et 41 g. 566 de phosphate disodique dans 700 cm³ d'eau d'autre part et on mélange les deux solutions.

Bien que non spécifique, comme on le voit, cette réaction peut servir non pas à déterminer la quinine ou un autre alcaloïde, mais à mesurer facilement l'élimination d'un certain nombre de médicaments que l'on sait avoir donnés à un malade. C'est ainsi que nous avons vu sur nous-mêmes et sur d'autres sujets que la quinine prise *per os* s'élimine très rapidement par l'urine et se retrouve en quantité notable après 20 minutes. Par exemple :

Prise de 0 gr. 50 de chlorhydrate de quinine *per os*, temps 0.

Quantité de quinine retrouvée dans 10 cm^3 d'urine au bout de :

20 minutes.	1 mg. 03
1 heure	1 mg.
2 heures	1 mg.
3 heures	1 mg. 5
6 heures	0 mg. 5
24 heures	0 mg. 04

Conclusions

Par l'emploi d'une combinaison de la quinine avec un colorant à type acide, combinaison soluble dans le chloroforme, on peut, par une méthode simple, avoir un procédé de dosage dans l'urine de la quinine et de divers alcaloïdes administrés comme médicament.

Travail du laboratoire de M. Marchoux.

SUR LA TOXICITÉ DE L'AMINOPHÉNYLSTIBINATE DE MÉTHYLGLUCAMINE

Par L. PANISSET et E. GRASSET

Au cours de ces dix dernières années, la leishmaniose canine a fait l'objet de multiples essais thérapeutiques. Les arsenicaux n'ont fourni que des résultats peu encourageants qui ont orienté les recherches vers l'emploi des produits stibiés, trivalents ou pentavalents.

Parmi les premiers, le tartre stibié, tartrate double d'antimoine et de potassium a été utilisé (1) à la dose de 0 g. 01 à 0 g. 05. On lui préféra bientôt l'émétique de soude (Stibyal) à la dose de 0 g. 02 à 0 g. 06. La pratique révéla rapidement que l'usage de ces deux produits obligatoirement injectés par la voie veineuse,

(1) Rozier. Contribution à l'étude et au traitement de la leishmaniose canine en France. *Thèse Lyon*, 1926.

n'allait pas sans inconvénient, ceux résultant de l'action sur le tissu conjonctif périveineux ou sur l'endoveine, ou ceux procédant d'une action toxique.

Plus récemment, un composé trivalent, l'antimonio-thiomalate de lithium a offert de sérieux avantages sur l'émétique de soude (1). Ce composé, en effet, s'injecte sans inconvénient par voie musculaire. Toutefois, dans une certaine proportion des cas, le traitement peut se heurter à des troubles de stibio-intolérance.

A l'exemple de ce qui avait été fait et à la lumière des résultats obtenus dans le traitement du kala-azar chez l'homme, on a eu recours pour le traitement de la leishmaniose canine à de nombreux dérivés organiques pentavalents de l'antimoine. C'est ainsi que l'on utilisa successivement le sel de diéthylamine de l'acide para-amino-phényl-stibinique (néostibosan), puis les sels de sodium des acides para-amino stibiniques (stibamine), para-acétyl-amino-phénylstibinique (stibényl) et la combinaison de l'urée et de l'acide para-amino-phénylstibinique (uréastibamine). Le plus souvent, on a donné la préférence au sel de diéthylamine de l'acide amino-phényl-stibinique. Le traitement provoque une disparition partielle ou totale des signes cliniques, mais suivie d'une récidive après quelques mois. La guérison définitive n'est obtenue que dans 3 à 5 o/o des cas.

Aussi le professeur L. Launoy qui s'était attaché à l'étude de l'antimonio-thiomalate de lithium (trivalent) a-t-il entrepris de rechercher expérimentalement la valeur d'un autre produit pentavalent : l'amino-phényl-stibinate de méthyl-glucamine. C'est au cours de ses recherches et pour orienter la posologie chez l'homme que M. Launoy nous a demandé d'apporter quelques données sur la toxicité de ce produit pour le chien.

Ce composé a donné des résultats intéressants dans les trypano-

(1) Augier et Faure-Brac (G.). Recherches sur l'action thérapeutique de l'antimonio-thiomalate de lithium dans la leishmaniose canine. *Bull. Soc. path. comp.*, juin 1935.

Augier et Faure-Brac (G.). La reviviscence transitoire des lésions cutanées au cours du traitement de la leishmaniose canine par l'antimoine. *C. R. Soc. Biologie*, 1935, t. CXVIII, p. 1432.

Faure-Brac (G.). Quelques considérations sur le traitement de la leishmaniose canine par l'antimoine. *Bull. Soc. path. comp.*, 10 déc. 1935.

Faure-Brac (G.). Traitement de la leishmaniose canine par les composés d'antimoine. *Cahiers méd. vétérinaire*, vol. VI, n° 1, 1936, p. 11.

Faure-Brac (G.). La leishmaniose canine (sa fréquence, son diagnostic clinique et biologique, son traitement). *Biologie médicale*, vol. XXVI, 1936, n° 3, p. 113.

Faure-Brac (G.). Quelques considérations sur le traitement de la leishmaniose canine par l'antimoine. *La Presse médicale*, 1936.

somiases expérimentales de la souris, du cobaye, du lapin, infectés par *Trypanosoma congolense* ou *Trypanosoma annamense*, normal ou rendu chimio-résistant (1).

Les doses indiquées représentent le poids du produit ; la teneur en antimoine du produit utilisé par nous est de 26,5 o/o. Les chiens qui ont servi comme animaux d'épreuve étaient généralement en bon état d'entretien, ne présentant pas de signes de maladie infectieuse aiguë, ils ne recevaient qu'un seul repas par jour. Pendant la durée des essais, les chiens ne sortaient pas de leur cage, ne prenaient aucun exercice, mais étaient entretenus dans de bonnes conditions hygiéniques.

I. — Essais avec une dose unique

Injection intraveineuse. — La dose de 1 g. *par kilogramme* (injection dans la veine) n'est pas fatale d'emblée, les animaux ne succombent que quelques heures après l'injection (4 à 5 heures).

L'injection, qui comporte une assez grande quantité de liquide : 30 cm^3 de la solution à 25 o/o, est immédiatement suivie de très violents efforts de vomissements et de défécation. Après quelques instants, l'animal se met en décubitus latéral, il est insensible ou peu sensible aux piqûres, en état de paralysie flasque, le réflexe oculo-palpébral reste cependant très marqué, la réaction pupillaire est conservée. On note parfois une légère salivation.

Les mouvements du cœur comme les pulsations à la fémorale ne sont pas perceptibles, on compte 18 mouvements respiratoires par minute.

Une demi-heure après l'injection, l'animal se relève, la démarche est titubante. La dépression persiste jusqu'à la mort.

L'autopsie révèle de la congestion de l'intestin, du foie et des reins. La paroi externe de la vésicule biliaire est œdémateuse, celle-ci est distendue, elle renferme une bile de couleur très foncée.

La dose de o g. 60 par kilogramme a permis tantôt une survie de 24 heures, tantôt une survie de quelques jours, au cours des-

(1) L. Launoy. *Bull. Acad. Méd.*, vol. CXVII, n° 24, 22 juin 1937, pp. 315-324 et *Bull. Soc. Path. Exot.*, juillet 1938, p. 618 ; L. Launoy et Mlle Prieur. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXXI, 1938, p. 68.

L. Launoy, Mlle Prieur et A. Ancelot. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 8 juillet 1936, pp. 759-769.

L. Launoy. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 6 juillet 1938, p. 618.

L. Launoy. *Bull. Ass. diplômés Bact. de la Faculté de Pharmacie de Nancy*, 1935.

L. Launoy et H. Lagodsky. *Bull. Soc. Path. Exot.*, séance du 9 novembre 1938.

quels on a noté un amaigrissement tel que le sacrifice du chien s'impose.

L'injection de la solution à 12,5 o/o, dans cette série d'expériences, est immédiatement suivie d'efforts de défécation, la démarche est hésitante et titubante, pendant quelques minutes, l'animal reprend vite son habitus normal.

La congestion viscérale est peu marquée, la vésicule biliaire distendue renferme une grande quantité de bile. Ensuite, le sujet paraît triste, ne mange pas et succombe. Parfois l'animal, après les premiers troubles, se met en décubitus dorsal ; il paraît comme anesthésié, sans excitation, sans mouvements cloniques, les membres antérieurs contracturés, les postérieurs flasques.

Les chiens qui ont reçu de *o g. 40 à o g. 60 par kilogramme* n'ont pas présenté de troubles immédiats, mais ont toujours montré de l'amaigrissement.

Injection intramusculaire. — Le produit administré en injection intramusculaire, à la dose de *o g. 15 par kilogramme*, n'a provoqué ni douleur, ni réaction locale apparente. Les altérations, lorsque celles-ci ont été recherchées après le sacrifice du chien en expérience, ont été inappréciables ou se traduisent par des ecchymoses du tissu conjonctif entre les muscles ou sous les aponévroses, le tissu musculaire est normal (l'injection intramusculaire paraît devoir être bien supportée par les animaux de l'espèce bovine, 1 g. en une seule injection pour un animal d'environ 350 kg.).

Injection sous-cutanée — L'injection sous-cutanée de o g. 20 du produit *par kilogramme* ne provoque pas plus de trouble ou de lésions localement que l'injection intramusculaire.

L'administration de la dose de *o g. 50 par kilogramme*, répétée 3 fois à 7 jours d'intervalle, et supportée sans réaction locale, entraîne un amaigrissement marqué qui aboutit à la mort 3 jours après la dernière injection, 18 jours après le début de l'expérience. La dose totale injectée a été de 1 g. 50 par kilogramme.

II. — Essais avec des doses répétées

Injection hebdomadaire dans la veine.

Dose o g. 50 par kilogramme et par semaine. — La première injection provoque un vomissement immédiat, peu abondant 8 jours plus tard (seconde injection). On note déjà un léger amaigrissement ; la semaine suivante (troisième injection) l'amaigrissement est notable, l'animal a perdu près de la moitié de son poids (de 9 à 5 kg.) et est triste, reste couché. Une quatrième injection a été

pratiquée 8 jours plus tard. Les circonstances n'ont pas permis de conserver cet animal.

Dose de 0 g. 25 par kilogramme et par semaine. — A la troisième injection l'amaigrissement est peu marqué, l'animal est encore gai, mais son appétit est diminué. Lors de la quatrième injection, l'amaigrissement est notable (de 11 kg. 5 à 10 kg.) l'animal est triste.

Dose de 0 g. 20 par kilogramme et par semaine. — Huit jours après la seconde injection, l'amaigrissement est notable (de 9 à 7 kg.) ou seulement appréciable (7 kg. 5 à 6 kg. 5) même après 14 injections.

Doses de 0 g. 15 et 0 g. 10 par kilogramme et par semaine. — Ces doses ont été supportées sans trouble et sans amaigrissement (12 injections).

Injections quotidiennes dans la veine. — Les animaux succombent après 7 injections, qu'ils aient reçu chaque jour 0 g. 10 ou 0 g. 20 de produit par kilogramme.

Conclusions

Chez le chien, l'aminophénylstibinate de méthylglucamine est injectable par les voies veineuse, musculaire, sous-cutanée, sans inconvénient.

Ce produit permet d'introduire d'emblée une grande quantité d'Sb. dans la circulation.

Il semble que les doses de 0 g. 10 et 0 g. 15 du produit par kilogramme et par voie veineuse, soit 0 g. 025 et 0 g. 04 d'antimoine par kilogramme, puissent être répétées en injections hebdomadaires, sans inconvénient.

MÉMOIRES

ACCÉLÉRATION DE LA SÉDIMENTATION DES HÉMATIES DANS LE TYPHUS MURIN EXPÉRIMENTAL DU COBAYE

Par P. NICOLLE et H. SIMONS

La réaction de Westergren dans le Typhus exanthématique humain

La littérature est particulièrement pauvre en documents sur les changements dans la vitesse de sédimentation des hématies, au cours des diverses fièvres exanthématiques.

De nos soigneuses recherches bibliographiques, nous n'avons récolté que cinq travaux qui, du reste, ne concernent pas le typhus expérimental du cobaye, mais la maladie humaine.

Mironesco (5) en 1923, relatant ses observations au cours des différentes infections, constate que, dans le typhus exanthématique, la sédimentation est d'habitude plus accélérée que dans la rougeole et la majorité des cas de fièvre typhoïde. L'accélération est d'autant plus grande que le cas est plus grave (de 24 à 60 mm. après une heure). L'auteur pense que l'accélération coïncide, non pas avec un caractère spécifique de la maladie, mais avec d'autres troubles, en particulier l'azotémie (55 mm. après une heure, avec 2 gr. d'urée par litre de sang).

Hadjissarantos (3), étudiant la réaction de la vitesse de sédimentation des hématies, au cours de différentes maladies infectieuses, donne les indications suivantes :

« Typhus : Dans les premiers jours de la maladie non compliquée, nous n'observâmes pas de modifications notables, tandis que, dans la seconde période, après le 7e jour, la vitesse de sédimentation est influencée en augmentation. Dans les cas compliqués soit d'une bronchite, soit d'une orchite, d'une entérorragie, etc. la vitesse de sédimentation augmente trop. »

Comme on le voit, les détails manquent sur l'intensité de l'augmentation constatée, sur la durée de cette augmentation, ainsi que sur ses rapports avec les autres symptômes de la maladie.

Bossin (1), en 1932, constate dans le typhus exanthématique une accélération de la sédimentation des hématies, parallèle à la gravité du typhus. Dans les complications, le plus souvent pnlmonaires, l'accélération est considérable. Après la chute de la température, la V. S. H. redevient normale, d'autant plus vite que le cas est plus léger. Dans les cas graves, hyperpyréthiques, avec forte tachycardie, la V. S. H. est plus lente.

Okamoto (8) expose ses recherches concernant l'image sanguine et la sédimentation, comparativement dans les infections typhoïdes. L'auteur précise que, dans ce groupe d'infections, il a étudié la *fièvre typhoïde*, le *paratyphus* et la *fièvre de Mandchourie.*

Il est vraiment fâcheux que, suivant la langue utilisée, le mot *typhus* signifie *infection éberthienne* (en allemand), ou *infection rickettsienne* (en français et en anglais). Dans le résumé anglais du travail mentionné ci-dessus, la confusion atteint son comble, puisqu'il est question de *fièvre typhoïde*, de *paratyphus* (qui semble bien désigner une fièvre paratyphoïde, mais on sait, d'autre part, que quelques auteurs ont proposé le nom de *paratyphus* pour désigner certains typhus bénins), et enfin de *fièvre de Mandchourie* (4), que l'auteur semble ranger ici dans le groupe des infections typhoïdes, donc éberthiennes, alors que l'on sait, depuis les travaux de Kodama et de ses collaborateurs (4, 4 *bis* et 4 *ter*), que la fièvre de Mandchourie est une rickettsiose bénigne (un paratyphus).

Les constatations d'Okamoto lui font conclure « qu'il y a de nombreux points différents entre la fièvre de Mandchourie et les *autres* infections typhoïdes, bien que ces états de fièvre typhoïde et de paratyphus aient été considérés comme tellement semblables qu'il est difficile de les différencier. L'auteur pense que le diagnostic différentiel des infections typhoïdes est rendu plus facile si l'on considère les différences qui s'établissent pour ces diverses infections, dans l'augmentation ou la diminution du nombre des leucocytes, de celui des plaquettes et dans la vitesse de sédimentation des hématies ».

D'après ce résumé peu précis, nous en sommes réduits à nous demander si l'auteur a constaté ou non une augmentation de la vitesse de sédimentation des hématies dans la fièvre de Mandchourie.

Plus complètes et plus satisfaisantes sont les observations rapportées par Osinski, Dybowski et Perinski (9) en 1935.

Ces auteurs annoncent d'abord qu'ils n'ont rien trouvé dans la littérature polonaise et étrangère sur la sédimentation des hématies au cours du typhus exanthématique.

Dans la maladie sans complication, la vitesse de sédimentation des hématies est augmentée pendant toute la période fébrile (1re et

2e semaine). Elle atteint 27, 55, 67 mm. Au cours de la 3e semaine, elle est moins élevée, elle diminue encore lentement après la chute de la température, enfin vers la 6e semaine, elle est presque normale.

Les complications l'augmentent considérablement. Parfois elle commençait à baisser et lorsque la complication est survenue, elle a beaucoup plus augmenté que pendant la période thermique du typhus pur (90 mm. dans une embolie de la fémorale, et 120 mm. dans un typhus compliqué de pleurésie purulente chez un tuberculeux).

Les auteurs estiment que cette réaction, quoique non spécifique, constitue un complément des signes cliniques. Il se passe dans le sang une perturbation considérable de l'équilibre physico-chimique, persistant longtemps après la fin de la maladie.

Sur l'infection expérimentale du cobaye, avec les différents virus typhiques, il semble bien, sauf omission toujours possible, n'exister aucun travail. Il nous a paru intéressant de compléter par une étude des modifications de la vitesse de sédimentation des hématies les connaissances déjà acquises sur le typhus murin de cet animal.

Technique d'inoculation du Typhus murin

Nous nous sommes servis pour infecter nos animaux du virus du typhus murin mexicain (souche Zinsser) (*a*).

Notre expérimentation a porté sur 50 cobayes typhiques et plus de 90 cobayes normaux (témoins).

L'infection a été réalisée chaque fois, suivant la technique de Paul Giroud (2). Une vaginale de cobaye fraîchement prélevée ou conservée à — 25°, reconnue richement parasitée de rickettsies, est broyée dans 10 cm^3 d'eau physiologique, additionnée de quelques gouttes de sérum de lapin.

On inocule à des cobayes 1 à 2 cm^3 de cette suspension dans le péritoine.

La température est prise deux fois par jour. La mesure de la vitesse de sédimentation des hématies a été effectuée à des moments différents de l'infection et toujours sur un certain nombre d'animaux.

(*a*) Ce virus nous a été aimablement donné par Paul Giroud, auquel nous sommes également redevables des techniques d'inoculation et d'observation des animaux, de recherche des rickettsies, etc. Nous avons largement mis à contribution sa compétence en matière de typhus, ainsi que son inépuisable complaisance. Nous lui adressons ici nos sincères remerciements.

Technique de la mesure de la vitesse de sédimentation des hématies

Nous avons rapporté ailleurs (7) la technique que nous employons pour éviter les grands écarts constatés d'un auteur à l'autre, dans la mesure de la vitesse de sédimentation des hématies du cobaye, ainsi que les résultats que nous avons trouvés chez les cobayes normaux. Rappelons brièvement que nous prélevons le sang au moyen d'une canule placée dans la carotide. La ponction cardiaque, pratiquée par la majorité des auteurs, nous est apparue comme une grave source de mécomptes.

Résultats expérimentaux

Les moyennes de nos résultats sur les cobayes normaux figurent sur le graphique 1 (courbe inférieure). Cette courbe passe par les points suivants : après 1 heure, la hauteur du plasma surnageant est de 1 mm. 07 du tube de Westergren, après 2 heures, de 1 mm. 9, après 6 heures, de 3 mm. 9, après 24 heures, de 8 mm. 8.

TABLEAU I. — *Tableau des moyennes.*

		1 heure	2 heures	6 heures	24 heures
Cobayes normaux	90 cob.	1,07	1,9	3,9	8,8
3e jour	9 »	1,88	3,29	8,84	17,14
5e »	3 »	2,5	4,6	16,1	26,1
6e »	6 »	2,91	7,8	24,1	41,7
7e »	4 »	2,93	5,43	12,1	20,7
8e »	6 »	2,5	6,87	17	26,25
10e »	4 »	1,37	3,25	7,7	26
11e »	3 »	1,83	2,83	5,75	17,8
12e »	4 »	1,87	3,43	6,81	20,31
14-16e jour	4 »	1,38	2,87	5,75	13,31
24e »	2 »	1,12	2,12	4,5	9,5
2 mois	3 »	1,3	2,08	3,53	7,08
Réinoculation après 30 jours, cobayes sacrifiés le 7e jour	1 »	1	1,75	3,25	7
le 11e jour	1 »	0,75	1,25	2	5,5

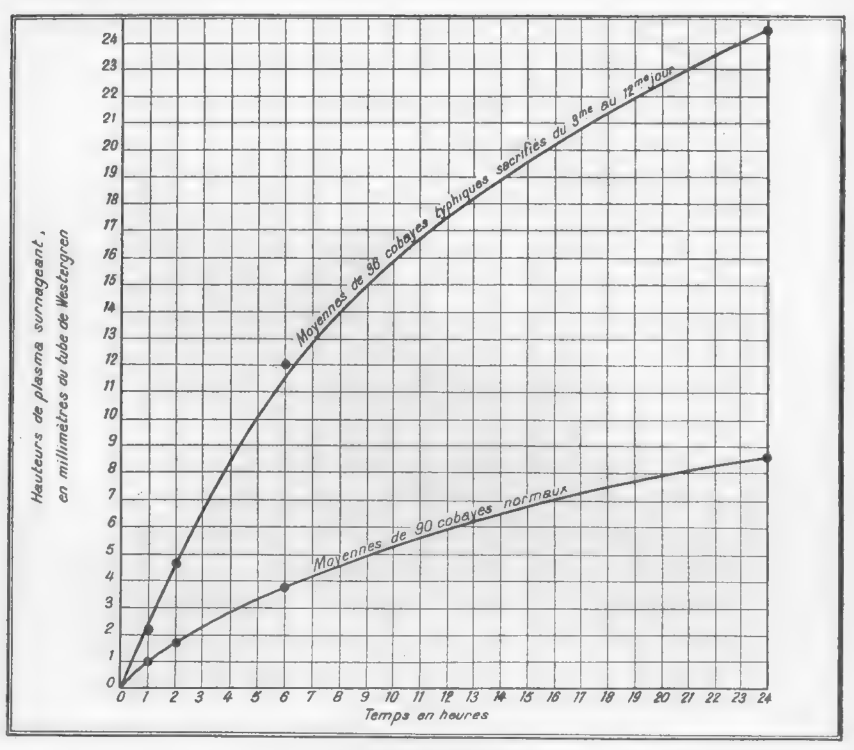
Dans le tableau I, nous avons groupé les moyennes obtenues aux différents moments de l'infection. Dans la 1re colonne à gauche se trouve indiqué l'âge de l'infection en jours, le 1er jour étant le jour de l'inoculation.

Dans la 2e colonne figure le nombre des cobayes utilisés à chaque âge de l'infection.

Dans les 3e, 4e, 5e et 6e colonnes, on trouvera les moyennes obtenues dans chaque cas à la lecture de la 1re, 2e, 6e et 24e heure.

On constate, dans tous les cas, du 3e au 12e jour, des nombres nettement supérieurs aux nombres normaux indiqués à la 1re ligne.

Pour la lecture de la 1re heure, l'augmentation est surtout considérable au 7e jour ; pour la 2e heure, le 8e ; pour la 6e et la 24e heure, le 6e jour.



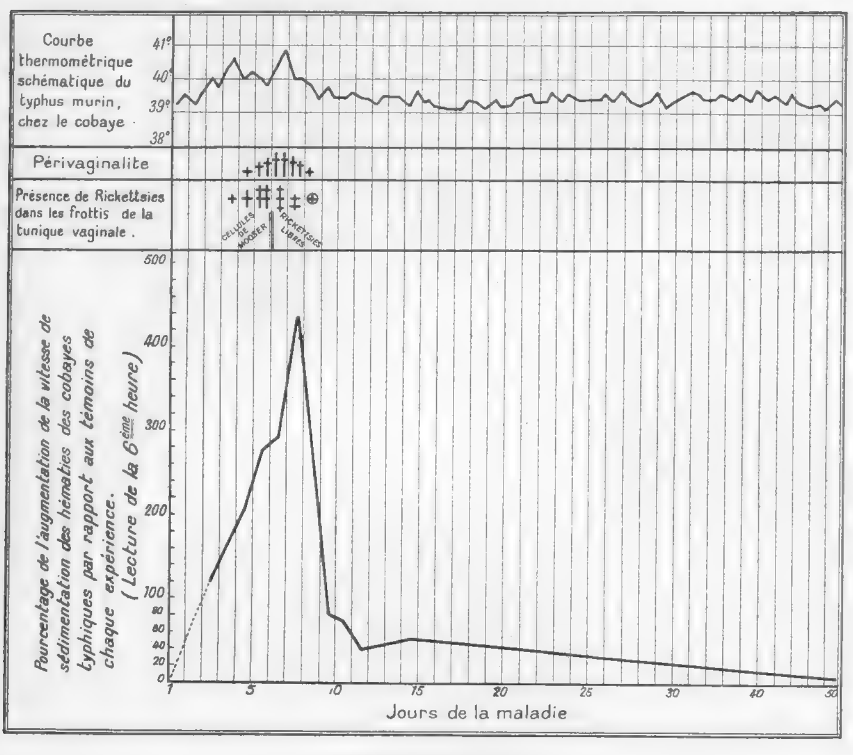
GRAPHIQUE 1

Si l'on fait la moyenne générale des résultats obtenus du 3e au 12e jour, on obtient les nombres suivants :

Après 1 heure, la hauteur du plasma surnageant est de 2 mm. 21, après 2 heures, de 4 mm. 66, après 6 heures, de 12 mm. 07, et après 24 heures, de 24 mm. 51.

Dans son ensemble, la vitesse de sédimentation des hématies est donc très notablement accélérée entre le 3e et le 12e jour de l'infection. D'autre part, alors que chez les témoins, la vitesse de sédimentation des hématies n'est proportionnelle au temps que

pendant la 1re heure (1 mm. pour 1 heure) et que très rapidement, il se produit un ralentissement donnant à la courbe une inflexion de plus en plus marquée vers l'asymptote, chez les cobayes typhiques (courbe supérieure du graphique 1) la vitesse de sédimentation des hématies garde pendant plus de 6 heures la vitesse initiale qui est de plus de 2 mm. par heure. Il s'ensuit que, même au delà de 6e heure, la courbe se présente sous l'aspect d'une droite indiquant



GRAPHIQUE 2

une sédimentation arythmétiquement proportionnelle au temps. Il y a donc, non seulement une accélération, mais aussi un changement d'allure de la courbe, qu'il nous a paru indispensable de souligner.

Enfin, on remarquera que c'est à la 6e heure que l'écart est le plus considérable entre la courbe normale (3,9 mm.) et la courbe des cobayes typhiques (12 mm.). A ce moment, le rapport est de $\frac{12}{3,9} = 3,06$. Donc, la sédimentation, à la 6e heure, est plus de

trois fois plus grande chez les cobayes typhiques que chez les cobayes normaux. A la 2e et à la 24e heure, le rapport est un peu moins élevé qu'à la 6e.

Il résulte de cette constatation qu'il est logique de prendre la 6e heure comme l'instant décisif de l'observation.

Dans le graphique 2, c'est donc la lecture de la 6e heure que nous avons choisie pour préciser les modalités de l'accélération de la vitesse de sédimentation des hématies et ses rapports avec l'âge et avec les différents symptômes ou signes de l'infection (courbe thermométrique, périvaginalite, présence de rickettsies dans les frottis de la vaginale). Pour plus de commodité et pour plus de rigueur dans l'interprétation, nous avons converti nos moyennes de chaque âge de l'infection en pourcentages d'augmentation de la vitesse de sédimentation des hématies par rapport aux nombres fournis par les témoins de chaque expérience (Voir également le tableau II).

TABLEAU II

Jours après l'inoculation	Nombre de cobayes	Pourcentage d'augmentation de la V. S. H. dans le typhus murin du cobaye par rapport aux témoins de chaque expérience			
		1 heure	2 heures	6 heures	24 heures
3	9	110	106	126,9	67,3
5	3	66	91	220	100
6	6	182	312	290	215
7	4	193	190	303	189
8	6	233	513	444	312
10	4	37	77	98	139
11	3	83	79	83,3	87,3
12	4	42,7	38,3	53,7	70,2
14-16	4	23,2	54,3	67,6	41
24	2	12	28,4	44,2	29,2
2 mois	3	8,3	13	13	3,9
Réinoculés après un mois et éprouvés 7 et 11 jours après la réinoculation	2	0	0	0	0

Ces pourcentages donnent une courbe qui, le 3e jour, a déjà dépassé 100 o/o de la vitesse de sédimentation des hématies des témoins. A ce moment, la température est à peine plus élevée que la normale, la périvaginalite n'a pas encore fait son apparition et les rickettsies sont à peu près introuvables dans les frottis de la vaginale.

L'augmentation de la vitesse de sédimentation des hématies

atteint son point le plus élevé, avec 444 o/o, le 8e jour de la maladie. Il y a un décalage d'un jour sur l'acmé de la courbe thermique qui se produit le 7e jour, ainsi que sur l'intensité la plus grande de la périvaginalite qui lui est contemporaine. Les cellules de Mooser, très abondantes le 6e jour, ont éclaté le 7e. On trouve alors des quantités considérables de rickettsies libres, beaucoup moins le 8e jour et très peu le 9e. A partir du 10e jour, il est exceptionnel d'en trouver un très grand nombre (renseignements oraux de Paul Giroud, confirmés par nos propres observations).

Du 8e au 12e jour, l'augmentation de la vitesse de sédimentation des hématies tombe de 444 o/o à 40 o/o, puis elle reste très légèrement supérieure à la normale pendant quelques jours. Le 24e jour, elle est à peine plus élevée que chez les témoins et plus du tout à la fin du 2e mois.

Réinoculation.

Nous avons réinoculé deux cobayes 1 mois après leur première infection. La vitesse de sédimentation des hématies n'a pas été augmentée sur ces cobayes éprouvés le 7e et le 11e jour, alors que des cobayes neufs inoculés en même temps ont présenté une augmentation très nette de la vitesse de sédimentation des hématies (ceci pour répondre à l'objection qui pourrait être faite que l'introduction du liquide de suspension de la vaginale dans le péritoine des cobayes pourrait par elle-même apporter des perturbations dans la vitesse de sédimentation des hématies).

Typhus murin compliqué d'infections bactériennes.

Parfois, nous avons constaté dans les frottis de la vaginale la présence de bactéries en plus des rickettsies. Un petit nombre de microbes ne semble pas changer l'allure de la vitesse de sédimentation des hématies dans le typhus. Au contraire, si les microbes sont nombreux, et surtout s'il y a une quantité considérable de pus dans le péritoine et sur la vaginale, les nombres trouvés dépassent de beaucoup ceux que nous venons de donner pour le typhus.

Il faut donc se méfier des trop belles accélérations de la vitesse de sédimentation des hématies.

Parfois il nous est arrivé de blesser accidentellement l'intestin d'un cobaye en prenant sa température. Une péritonite septique d'origine thermométrique se déclarait avec tout un cortège de symptômes simulant un typhus murin typique : courbe thermique peut-être un peu trop élevée et un peu trop prolongée, périorchite

un peu trop intense, un peu trop durable. La vitesse de sédimentation des hématies dans ces cas est extraordinairement accélérée, surtout si l'infection a duré un certain nombre de jours : elle atteint parfois 50 à 60 mm. par 24 heures.

Sur les frottis de la vaginale, on ne trouve pas de rickettsies, mais de très nombreux microbes.

Conclusion

L'augmentation de la vitesse de sédimentation des hématies est assez considérable dans le typhus murin mexicain du cobaye. Elle commence très précocement, atteint son point maximum le 8e jour, décroît assez vite du 9e au 12e, puis beaucoup plus lentement du 13e au 24e. Elle a disparu complètement deux mois après l'infection. Elle ne se produit pas lorsqu'on éprouve des cobayes immunisés par une inoculation antérieure.

Ces changements dans la vitesse de sédimentation des hématies montrent qu'il se produit à la faveur de cette infection de profondes modifications dans l'équilibre physico-chimique du sang. Ils permettent de prévoir tout l'intérêt que présenteraient des recherches orientées vers ces modifications physico-chimiques, dont elle n'est qu'un témoin imprécis et non spécifique.

Bibliographie

(1) A.-L. Bossin. — Erythrocyte sedimentation in exanthematous typhus. *Klinitcheskaja Meditsina*, t. X, 1932, pp. 290-293 (en russe). Résumé allemand dans *D. Med. Woch.*, t. LX, p. 193, 1934.

(2) P. Giroud. — Les anticorps des infections exanthématiques. Le test de séroprotection cutanée locale. (*Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXXI, n° 4, 1938, p. 247).

(3) D. Hadjissarantos. — Recherches sur la sédimentation des globules rouges. *Paris Médical*, t LXVII, 1928, pp. 602-604.

(4) M. Kodama, M. Kono et K. Takahashi. — Demonstration of rickettsia Manchuriæ appearing in the stomach of epithelial cells of ratfleas and rat lice infected with so-called Manchurian typhus. *The Kitasato Arch. of Exp. Med.* t. IX, n° 2, avril 1932, p. 93.

(4 *bis*) M. Kodama, K. Takahashi et M. Kono. — On experimental observations of the so-called Manchurian Typhus and its etiological agent : Rickettsia Mandchuriæ. *Kitasato Arch. of Exp. Med.*, t. IX, n° 2, avril 1932, p. 97.

(4 *ter*) M. Kodama. — On the classification of Typhus in its epidemiological, clinical and etiological observations. *Ibid.*, t. IX, n° 4, oct. 1932, p. 357.

(5) Th. Mironesco. — Les variations de la sédimentation des globules rouges au cours des infections aiguës (*Bull. et mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, t. XXXIX, pp. 1022-1024-1923).

(6) A. NETTER. — Typhus exanthématique et Maladie de BRILL. *Acad. de Méd.*, 12 juillet 1927.
(7) P. NICOLLE et H. SIMONS. — L'épreuve de la vitesse de sédimentation des hématies chez le cobaye normal (Mémoire remis le 9 déc. 1938 à la Soc. Française d'Hématologie, paraîtra dans *Le Sang*, numéro de février 1939).
(8) M. OKAMOTO. — Clinical diagnological comparative studies on blood pictures and sedimentation of erythrocytes of typhoid diseases (Typhoid fever, paratyphus and Mandchurian fever). *Jl. Orient. Med.* (Abstract Section), t. XXII, avril 1935, n° 4, p. 55.
(9) E. OSINSKI, J. DYBOWSKI et W. PERINSKI. — Observations cliniques sur la réaction de BIERNACKI dans le typhus exanthématique *Polska Gazeta lekarskaja*, t. XIV, 1935 pp. 466-468 (en polonais).

L'APPLICATION DES SYNERGIES MÉDICAMENTEUSES AU TRAITEMENT DE LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE

Par A. SICÉ et F. TORRESI

Les observations qui font l'objet de ce travail ont été réunies à la faveur du dépistage, du traitement, du contrôle des trypanosomés identifiés dans certains territoires du Soudan Français. Nous nous sommes trouvés placés dans les conditions ordinaires d'une équipe de prophylaxie, opérant de village en village, examinant les populations, individualisant les malades et appliquant à chacun une thérapeutique non seulement capable de provoquer la disparition rapide du trypanosome de la circulation sanguine et de la lymphe ganglionnaire, mais surtout efficace au point de permettre une très notable amélioration, voire la guérison des trypanosomiases nerveuses.

L'un de nous avait eu l'occasion, en diverses circonstances, d'étendre à quelques trypanosomés la méthode synergique médicamenteuse que L. LAUNOY (1) et ses collaborateurs avaient opposée à l'infection expérimentale de la souris par *Tr. congolense*, dont la résistance à la thérapeutique est considérable. Mais il était mal aisé, à la suite d'une expérimentation restreinte, de se prononcer sur ses effets, dans toutes les formes cliniques de la trypanosomiase humaine. Le champ d'action au Soudan, beaucoup plus vaste, et les conditions dans lesquelles nous y travaillons pouvaient nous

(1) L. LAUNOY, P. NICOLLE et M. PRIEUR. Etude de l'action synergique du 205 BAYER, 309 FOURNEAU et de l'arsénobenzène 5, dans le traitement des infections expérimentales à *Tr. congolense*, de la souris. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1932, t. XXV, p. 570.

permettre d'apprécier les résultats d'une modalité thérapeutique, reposant sur des bases scientifiques connues, tout en nous laissant la possibilité d'exercer un contrôle suffisamment rigoureux des malades pour nous mettre à l'abri des causes d'erreur importantes.

Rappelons brièvement que la conception de la synergie médicamenteuse repose sur la pleine utilisation du potentiel thérapeutique propre à chacune des substances de l'association : l'action de l'une ne s'ajoute pas à celle de l'autre, il n'y a pas addition mais multiplication des propriétés des médicaments injectés conjointement. La recherche de la synergie demande donc :

l'injection simultanée de composés différents ;

l'abandon des doses thérapeutiques élevées ;

l'utilisation de doses insuffisantes à déterminer la guérison pour chacune d'elles, individuellement. Ces doses pouvant varier au cours du traitement.

Les combinaisons que nous avons employées ont mis en jeu d'une part les synergies émétique-arsenic, de beaucoup les plus utilisées, d'autre part les synergies moranyl-arsenic plus rares, non pas que nous doutions de la haute efficacité de cette dernière combinaison qui nous a paru puissante, à telle enseigne que nous l'avons appliquée aux méningo-encéphalites aiguës graves ou chroniques difficiles à traiter.

En règle générale, nous avons opposé aux infections sanguines et lymphatiques la synergie émétique-trypoxyl ; émétique : 0 g. 02, 0 g. 03, 0 g. 04, 0 g. 05 (dose maxima), trypoxyl : 0 g. 50 à 0 g. 60, exceptionnellement 0 g. 75.

Quand le malade présentait des signes d'irritation ou d'altération prononcée des méninges, de méningo-vascularite, nous avons substitué l'orsanine, au trypoxyl, et parfois utilisé la tryparsamide. Les quantités précédemment spécifiées d'émétique restant les mêmes, l'orsanine a été prescrit à la dose de 1 g. à 1 g. 50 ; il en a été de même pour la tryparsamide.

Dans les méningo-encéphalites enfin, la synergie émétique-tryparsamide a été instituée dans la majorité des cas, aux doses ci-dessus indiquées. Mais nous l'avons maintes fois, en présence d'insuccès ou même d'emblée, remplacée par la combinaison moranyl-tryparsamide, nous en tenant à la dose de 0 g. 50 de moranyl qui n'a jamais été dépassée, celles de la tryparsamide variant de 0 g. 80 à 1 g. 50.

Les malades, au moins la majorité d'entr'eux, ont été traités tous les 4 jours.

Nous rapportons ici quelques observations très résumées des malades traités (les numérations cellulaires ont été faites avec la

cellule de NAGEOTTE ; le taux de l'albumine a été déterminé, par le même observateur, par la diaphanométrie).

OBSERVATION 5.148-63. — Garde du Cercle de Koutiala, 40 ans. Diagnostic le 8 octobre 1937 : asthénie considérable, céphalée continue, hyperesthésie profonde, crises de sommeil répétées.

Présence du trypanosome dans le suc ganglionnaire.

Rachi : liquide céphalo-rachidien : cellules 140 ; albumine : 0,60.

Traité du 9 octobre 1937 au 17 janvier 1938. Synergie : émétique, tryparsamide.

Doses maxima d'émétique par injection : 0 g. 05.

Doses maxima de tryparsamide par injection : 1 g. 50.

Rythme des injections : tous les 4 jours.

Au total, le 17 janvier 1938. Emétique : 1 g. 30 ; tryparsamide 39 g.

Contrôle du 20 janvier 1938. Absence du trypanosome dans le sang et la lymphe ganglionnaire.

Rachi : liquide céphalo-rachidien. : cellules : 60 ; albumine : 0,40 ; présence de trypanosomes.

Pas de modifications évidentes des signes cliniques.

Echec. — Substitution du moranyl à l'émétique.

Dose inchangée de moranyl par injection : 0 g. 50.

Dose maxima de tryparsamide par injection : 1 g. 50.

Rythme des injections : tous les 4 jours.

Au total, du 21 janvier au 1er mars : moranyl : 5 g. ; tryparsamide : 15 g.

Amélioration rapide, dès la 4e injection, de l'ensemble des signes cliniques qui, progressivement, disparaissent. Le 8 mars 1938, une rachi donne un liquide céphalo-rachidien ne contenant plus que : cellules : 8 ; albumine : 0,25.

OBSERVATION 5.031-7. — Homme de 30 ans. Cercle de Koutiala, village de Bourako.

Dépisté le 4 août 1933. Présence de trypanosomes dans la lymphe ganglionnaire. Pas de rachi. Traitement : 6 injections d'un gramme de trypoxyl chacune.

Retrouvé le 11 septembre 1937. Malade porté au médecin étendu sur une civière : état squelettique, tremblements fibrillaires des muscles de la face, des membres, somnolence quasi continue.

Absence de trypanosome. Rachicenthèse : cellules : 180 ; albumine : 1 g.

Synergie appliquée :

Doses maxima d'émétique par injection : 0 g. 05.

Doses maxima de tryparsamide par injection : 1 g. 50.

Durée du traitement : 8 mois : doses totales : émétique : 2 g. 20 ; tryparsamide : 66 g.

Rachi pratiquée le 3 août 1938 : liquide céphalo-rachidien : cellules : 4 ; albumine : 0 g. 20.

Sujet transformé, ayant récupéré toute son activité. Néanmoins pronostic réservé eu égard à l'ancienneté de l'infection et aux désordres anatomiques qu'elle a déterminés au niveau des centres nerveux.

OBSERVATION 6.500-110. — Adolescent de 16 ans. Cercle de Koutiala, village de Djéna.

Diagnostic. le 2 avril 1938 : présence de trypanosomes dans la lymphe ganglionnaire. La rachicenthèse pratiquée donne un liquide céphalo-rachidien contenant : cellules : 520 ; albumine : 0,56.

Malade sévèrement atteint. Parésie des membres inférieurs, tremblements en masse des membres, tics convulsifs, asthénie profonde.

Synergie instituée :

Doses maxima d'émétique par injection : 0 g. 03.

Doses maxima de tryparsamide par injection : 1 g.

Rythme des injections : tous les 4 jours.

Le malade très amélioré quitte, sur sa demande, la formation sanitaire de San où le soignait le Docteur Rodallec. Il rentre dans son village où l'équipe mobile de traitement continue à le soigner dans des conditions identiques du 8 juin au 5 août 1938. A cette date, les doses totales injectées sont, en émétique : 0 g 83 ; en tryparsamide : 27 g. 20.

Examen le 8 août 1938 : absence du trypanosome : rachicenthèse : liquide céphalo-rachidien : cellules : 14 ; albumine : 0,25.

Les signes notés au début ont rétrocédé. Le malade a repris toute son activité.

Observation 6.501-67. — Homme âgé de 25 ans, du Cercle de Koutiala.

Dépisté le 2 avril 1938 : trypanosome présent dans le suc ganglionnaire.

Emaciation extrême. Troubles trophiques de la peau. Bouffissure généralisée, crises de sommeil. Etat général des plus précaires. Rachicenthèse : liquide céphalo-rachidien contenant : cellules : 400 ; albumine : 0,71.

Thérapeutique synergique :

Dose maxima d'émétique par injection : 0 g. 04.

Dose maxima de tryparsamide par injection : 1 g. 40.

Rythme des injections : tous les 4 jours.

Traitement conduit et surveillé par le docteur Rodallec du 5 avril au 1er août 1938. Ponction lombaire faite le 8 août. Cellules : 18; albumine : 0,30.

Le trypanosome n'est décelé nulle part.

Doses totales d'émétique : 0 g. 97; de tryparsamide : 34 g. 40.

Le traitement est continué néanmoins.

Observation 4.816-8. — Homme de 30 ans. Subdivision de Nouna, village de Kalba.

Dépisté le 15 août 1937. Présence du trypanosome dans la lymphe ganglionnaire. Rachicenthèse : liquide céphalo-rachidien : cellules : 730; albumine : 0,90.

Synergie médicamenteuse :

Emétique, dose maxima par injection 0 g. 05;

Tryparsamide, dose maxima par injection : 1 g. 50.

Rythme des injections tous les 4 jours. Durée du traitement : 15 août 1937-30 janvier 1938 ; doses totales : émétique : 1 g. 07; tryparsamide : 32 g. 20.

Rachicenthèse de contrôle : cellules : 626; albumine : 0,90.

Echec.

Observation 3.576-16. — Homme de 28 ans. Cercle de Tougan, village de Niampourou.

Reconnu trypanosomé le 17 mars 1936. A reçu à cette époque, chaque semaine :

6 injections d'orsanine de 1 g. 25 à 3 g. suivies de 6 injections de tryparsamide de 1 g. 80 à 3 g.

Le malade est revu le 22 août 1937. On ne retrouve par le trypanosome, mais la rachicenthèse procure un liquide céphalo-rachidien contenant : cellules : 23; albumine : 0,85.

Synergie appliquée :

Emétique, dose maxima par injection : 0 g. 05.

Tryparsamide, dose maxima par injection : 1 g. 50.

Rythme des injections : tous les 4 jours. Durée du traitement incertaine.

Doses totales d'émétique : 0 g. 32; de tryparsamide : 12 g. 90.

Rachicenthèse de contrôle pratiquée le 20 juin 1938. Liquide céphalo-rachidien : cellules : 94 ; albumine : 0,80.

Echec.

Observation 4.975-8. — Homme de 30 ans. Cercle de Tougan, village de Zaba.

Dépisté le 27 août 1937. Malade apporté sur une civière. Bouffissure généralisée, faciès sans expression, tremblement des membres supérieurs, parésie des membres inférieurs, crises de sommeil.

Le trypanosome ne peut être décelé ni dans la lymphe ganglionnaire, ni dans le sang. Rachicenthèse : liquide céphalo-rachidien : cellules : 311 ; albumine : 0,70.

Synergie prescrite :

Emétique, dose maxima par injection : 0 g. 05,

Tryparsamide, dose maxima par injection : 1 g. 50.

Rythme des injections : tous les 4 jours. Doses totales faites : émétique : 0 g. 77 ; tryparsamide : 22 g.

Pas de garantie au sujet de la régularité du traitement.

Malade revu le 19 juin 1938. Aucune amélioration clinique. La ponction lombaire laisse s'écouler un liquide céphalo-rachidien contenant : cellules : 253 ; albumine : 0,70 ; absence de trypanosomes.

Echec. — Substitution à l'émétique du moranyl, à la dose maxima, par injection de 0 g. 50, la dose de tryparsamide demeurant inchangée.

A la fin de juillet 1938, le malade était revu, hospitalisé à Tougan, les symptômes graves qu'il présentait encore au 19 juin s'étaient notablement amendés. La rachicenthèse pratiquée 5 semaines auparavant n'a pas été renouvelée; le traitement a été poursuivi.

(Nous avons tenu à rapporter ces échecs qui n'ont pas été les seuls observés dans le cercle de Tougan. La preuve n'a pu nous être donnée que tous les malades atteints de méningo-encéphalite avaient été soumis avec régularité au traitement. Ces malades n'étant pas hospitalisés ont pour la plupart échappé au contrôle du médecin).

Observation A (due à l'obligeance du Docteur Cavalade). Cercle de Ségou. — Jeune homme de 18 ans. Reconnu trypanosomé le 19 mai 1937. Absence de trypanosome dans la lymphe et le sang.

Rachicenthèse : liquide céphalo-rachidien : cellules : 72 ; albumine : 0,50 ; nombreux trypanosomes.

Synergie instituée :
Emétique, dose maxima par injection : 0 g. 3.
Tryparsamide, dose maxima par injection : 0 g. 80.
Rythme des injections : 2 fois par semaine, du 19 mai 1937 au 22 septembre 1937 : doses injectées : émétique : 0 g. 96 ; tryparsamide : 25 g. 60.
1[er] contrôle, le 25 septembre 1937 : absence de trypanosomes.
Rachicenthèse : liquide céphalo-rachidien : cellules : 4 ; albumine : 0,35.
La thérapeutique est poursuivie sans changement, jusqu'au 4 décembre 1937, puis arrêtée. Les doses injectées sont respectivement : émétique : 0 g. 63 ; tryparsamide : 16 g. 80.
Examen général le 6 décembre 1937. Aucun signe clinique ; le trypanosome n'est décelé nulle part.
Rachicenthèse : liquide céphalo-rachidien : cellules : 3 ; albumine : 0,20.

Observation E. — Cercle de Ségou, village de Singo.
Enfant de 7 ans. Présence de nombreux trypanosomes dans la lymphe ganglionnaire.
Dépisté le 16 juin 1938, porté sur une civière : émaciation considérable, parésie des membres inférieurs, somnolence continue.
Rachicenthèse : liquide céphalo-rachidien : cellules : 0,70 ; albumine : 0,50.
Synergie instituée :
A) Moranyl + tryparsamide.
Première injection : moranyl : 0,25 ; tryparsamide : 0,50.
Deuxième injection : moranyl : 0,30 ; tryparsamide : 0,60.
Six injections suivantes : moranyl : 0,30 ; tryparsamide : 0,60.
Les signes cliniques ont tous rétrocédé, l'enfant a retrouvé son activité.
Rythme des injections : 2 par semaine, du 17 février 1938 au 15 mars 1938. A partir de cette date :
B) Emétique-tryparsamide :
Dose maxima d'émétique par injection : 0 g. 02.
Dose maxima de tryparsamide par injection : 0 g. 60.
Rythme des injections : 2 par semaine, du 18 mars 1938 au 21 juin 1938.
Durée globale du traitement : 4 mois, doses totales injectées :
A) Moranyl : 3 g. 35 ; tryparsamide : 4 g. 70.
B) Emétique : 0 g. 60 ; tryparsamide : 15 g.
Examen pratiqué le 25 juin 1938 : absence du trypanosome.
Rachicenthèse : liquide céphalo-rachidien : cellule : 0,4 ; albumine : 0,30.
Traitement conduit et surveillé par le Docteur Cavalade.

Observation B. — Cercle de Ségou. Enfant de 8 ans, village de Tamani. Reconnu trypanosomé le 27 novembre 1936. Présence du parasite dans la lymphe ganglionnaire. Son père et l'un de ses frères sont également trypanosomés. La rachicenthèse n'est pas pratiquée. Cependant l'enfant dort de façon continue et montre une paraplégie des membres inférieurs.
Traité du 27 novembre 1936 au 13 février 1937 par 13 injections hebdomadaires du tryparsamide, à la dose de 1 g. 20, soit au total : 15 g. 60.
L'enfant est revu le 19 juin 1937. La ponction ganglionnaire est négative. Nombreux trypanosomes dans le sang.
Rachicenthèse : cellules : 2 ; albumine : 0,30.

Synergie prescrite :

Emétique : dose maxima par injection : 0 g. 03.

Tryparsamide : dose maxima par injection : 0 g. 70.

Rythme des injections : 2 fois par semaine. Durée du traitement du 19 juin 1937 au 9 novembre 1937. Doses totales injectées : émétique 1 g. 20 ; tryparsamide : 28 g.

Examen général, le 21 novembre 1937. Absence du trypanosome.

Rachicenthèse : cellules : 2 ; albumine : 0,25.

Ces quelques observations, prises au hasard parmi un grand nombre d'autres, permettent de juger de l'action de la méthode synergique dans les méningo-encéphalites provoquées par le trypanosome.

Nous présentons ici l'ensemble des malades traités par cette même méthode et répartis en 2 groupes : l'un réunissant dans les dispensaires, pour les soigner, les trypanosomés, l'autre formé par des malades non hospitalisés mais convoqués à des dates régulières dans des centres déterminés.

Groupe 1. — Malades dépistés en juin-juillet 1937, traités dans les formations sanitaires. Le contrôle a été fait un an plus tard ; juillet-août 1938.

A) Inspection sanguine et lymphatique : combinaison synergique : émétique-trypoxyl, 22 malades présents au contrôle sur 29, aucun symptôme décelable, absence du trypanosome, nulle réaction du liquide céphalo-rachidien.

B) Trypanosomiase nerveuse, combinaison synergique : émétique-tryparsamide.

a) réaction méningée : 32 malades présents sur 36 :

30 (93,75 o/o) n'ont plus ni symptômes, ni trypanosomes, ni altération du liquide céphalo-rachidien ;

2 (6,25 o/o) ont encore des trypanosomes dans leur circulation sanguine.

b) méningo-encéphalite : 37 malades, 5 ont succombé (13,51 o/o), 6 sont absents :

26 examinés, parmi lesquels 18 (69,23 o/o), n'ont plus de symptômes cliniques, plus de trypanosomes, leur liquide céphalo-rachidien a retrouvé son équilibre normal ou n'offre plus qu'une égère réaction cellulaire ;

8 (30,76 o/o) sont dans un état stationnaire ou aggravé.

Groupe 2. — Malades identifiés en juin-juillet 1937, non hospitalisés, se présentant à des dates régulières dans les centres de traitement déterminés.

Contrôle fait un an après : juillet-août 1938.

A) Infection sanguine et lymphatique : combinaison synergique : émétique-trypoxyl :

42 malades présents au contrôle sur 55 dépistés, 41 guérisons, 1 échec (présence de trypanosomes dans le sang). A noter que le malade avait disparu après une seule injection d'émétique-trypoxyl.

B) Trypanosomiase nerveuse : combinaison synergique : émétique-tryparsamide.

a) Réaction méningée : 90 malades présents sur 108. 63 sujets (70 o/o) ne manifestent plus aucun symptôme, aucune altération du liquide céphalo-rachidien :

14 sujets (15,55 o/o) présentent une augmentation des cellules sans présence d'albumine. Il est possible que cette réaction cellulaire accentuée ait été déterminée par une prolongation excessive du traitement;

13 malades (14,44 o/o) ont évolué, offrent les signes de méningo-encéphalite et, parmi eux, 3 ont des trypanosomes dans leur circulation sanguine.

b) Méningo-encéphalite, 97 malades sur lesquels 68 ont répondu à la convocation.

11 décès (11,33 o/o) ;

37 malades (54,41 o/o) n'ont plus ni symptômes, ni trypanosomes, ni altérations du liquide céphalo-rachidien, en dehors d'une faible réaction cellulaire chez quelques-uns ;

31 (45,88 o/o) sont dans le même état ou aggravé.

Opposant ces deux groupes de malades, on remarquera la forte proportion de ceux du premier groupe qui, hospitalisés et suivis avec attention, ont bénéficié des effets de la médication synergique. La durée de son application n'a généralement pas dépassé 8 semaines chez les trypanosomés atteints d'infection sanguine et lymphatique.

Quant aux malades dont les centres nerveux étaient lésés, ils ont été traités tant que les signes cliniques et les altérations du liquide céphalo-rachidien, révélés par le premier examen, ont persisté.

En cours de traitement, ils ont été soumis à un contrôle qui, révélant les échecs, a fait abandonner l'émétique pour lui substituer le moranyl.

Ceux du deuxième groupe nous amènent à reproduire, une fois de plus, d'anciennes constatations : à savoir qu'il est impossible, en dehors d'une hospitalisation nécessaire et indispensable, de maîtriser toutes les évolutions nerveuses et d'éviter à un moment donné de fortes décharges de trypanosomes dans la circulation sanguine d'individus plus profondément atteints. Une hospitalisation à terme offre à de nombreux malades la possibilité de guérir ou, au pis aller, d'obtenir une très notable amélioration.

Résumé. — La synergie médicamenteuse, en l'état actuel de nos observations, donne des résultats indiscutables, appliquée aux infections sanguines, lymphatiques, aux altérations des méninges de la méningo-vascularite.

La combinaison médicamenteuse la plus efficace est celle qui unit le moranyl à la tryparsamide, l'un étant essentiellement actif sur le trypanosome, l'autre ayant, de longue date, fait ses preuves dans la transformation heureuse des lésions des méninges et de l'encéphale. Le moranyl et la tryparsamide ne sont pas inconciliables, leur mélange dans une même solution extemporanée ne donne pas de précipité. Malheureusement, des considérations budgétaires nous ont forcé à limiter l'usage de cette combinaison.

Mais ces indications formelles demeurent dans le traitement des méningo-encéphalites accusées, chroniques ou aiguës et après échec de la combinaison émétique-tryparsamide. Il est encore possible de substituer une combinaison à l'autre dans la conduite d'un même traitement.

La synergie émétique-tryparsamide nous a donné de nombreux succès, dans le traitement de plus d'une méningo-encéphalite trypanosomique.

Les combinaisons émétique-trypoxyl, émétique-orsanine appliquées au traitement des infections sanguines et lymphatiques procurent, en 8 semaines, un pourcentage de succès voisin de l'absolu. Peut-être sera-t-il possible de réduire encore la durée du traitement avec la synergie moranyl-orsanine ou moranyl-trypoxyl.

Nous pensons que ces essais, tentés par nous au Soudan français pendant 2 années, dans toutes les zones atteintes de ce territoire, sont à poursuivre. Nous n'avons eu à déplorer aucun accident inquiétant, jamais en particulier de troubles oculaires ; cette injection simultanée de deux médicaments n'a provoqué ni choc, ni manifestation alarmante. Mais il faut savoir renoncer à l'utilisation des doses élevées et prescrire résolument des quantités faibles des produits en synergie dont on a fait choix : économie des médicaments donc économie des altérations organiques ou des intoxications qu'ils provoquent.

Quant à la création de races résistantes déterminée par des injections, répétées à courts intervalles, de trop faibles doses médicamenteuses, nous n'en avons pas constaté l'apparition.

Bamako (Soudan français).

RÉFLEXIONS A PROPOS DE QUELQUES RÉSULTATS DE TRAITEMENT DE LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE DANS UN CENTRE DE BROUSSE (1)

Par V. REYNES et E. TRINQUIER

Nous nous proposons, dans cette étude, de passer en revue quelques résultats que nous avons obtenus dans le traitement de la trypanosomiase humaine dans le Territoire du Cameroun. Nous prendrons pour base de nos réflexions, non pas les résultats d'ensemble de nos prospections ou de nos contrôles, dans des régions variées, mais seulement ceux que nous avons observés dans l'un de nos centres de traitement, où les malades ont pu être suivis de très près, pendant un temps assez long.

Nous envisagerons les conclusions qui se dégagent de notre travail à la lumière des observations faites par d'autres auteurs dans les régions africaines où la trypanosomiase sévit à l'état endémique ou épidémique.

Généralités.

Tibati est un chef-lieu de Subdivision du Cameroun, situé dans une légère dépression du plateau de l'Adamaoua, à 1.000 m. d'altitude environ. C'est surtout une région de savane, où une végétation un peu importante ne se rencontre guère que le long des cours d'eau. Le village, où vivent près de 3.000 indigènes, est campé sur les bords d'un lac, situé à très faible distance de la rive droite du Meng, affluent de la Sanaga. On y trouve surtout des Peuhls et des Haoussas, auxquels se sont mêlés des indigènes venus des régions voisines.

C'est une région d'élevage : nombreux sont les troupeaux de bœufs qui paissent sur les rives du lac, soit que ces troupeaux appartiennent aux indigènes de Tibati, soit qu'ils stationnent là, avant de continuer leur route vers le Sud, où ils sont conduits pour alimenter les marchés des centres de la forêt.

Par Tibati passe une piste importante, par où les kolas sont transportées de la région de Foumbam et Dschang vers le Nord.

Ces considérations sommaires étaient indispensables pour nous expliquer comment Tibati s'est trouvé envahi par la maladie du

(1) Communication présentée à la Société de Médecine et d'Hygiène coloniales de Marseille le 1er décembre 1938.

sommeil, alors qu'il n'existe pas d'autre centre d'endémie dans un rayon assez étendu. Transporté par les porteurs de kolas ou par les Haoussas conducteurs de bœufs, le trypanosome a été recueilli par la petite *Gl. palpalis* qui se trouve en abondance sur les bords du lac et les rives du Meng. La maladie a touché d'emblée un nombre élevé d'indigènes, comme nous allons le voir.

Opérations générales.

Une équipe de prospection a commencé la visite systématique des Indigènes de la région en 1934. On ne trouva aucun malade en dehors de Tibati ou ses environs immédiats. Voici la marche générale des opérations et des contrôles et leurs résultats d'ensemble :

Novembre 1934 : première prospection.
Indigènes visités : 2.393 ; trypanosomés : 230.
Avril 1935 : contrôle du traitement.
Nouveaux malades dépistés depuis la prospection : 64.
Novembre 1935 : deuxième prospection.
Indigènes visités : 3.680 ; nouveaux trypanosomés : 91.
Avril 1936 : contrôle du traitement.
Nouveaux malades dépistés depuis la prospection : 16.

A la suite de ce dernier contrôle, d'autres malades furent dépistés : 65 au cours de l'année 1936 et 20 en 1937.

Un agent sanitaire européen, envoyé sur place dès la fin de la première prospection, avait pour mission de traiter les malades et d'examiner le sang et les ganglions de tout indigène qui se présenterait au dispensaire.

Il y avait donc à Tibati, un foyer important, quoique isolé, de trypanosomiase. Les conditions d'extension de la maladie étaient éminemment favorables à cause de la proximité de *Gl. palpalis* dont les gîtes étaient très nombreux aux portes même des sarrés. Les animaux domestiques étaient également porteurs de trypanosomes et nous donnerons, à titre documentaire, les résultats globaux de l'enquête que nous avons menée à ce sujet :

Bœufs examinés : 43 ; porteurs de trypanosomes : 17.
Chevaux examinés : 16 ; porteurs de trypanosomes : 2.
Anes examinés : 6 ; porteurs de trypanosomes : 0.
Moutons examinés : 15 ; porteurs de trypanosomes : 0.

Conduite du traitement.

Tous les malades étaient convoqués à jour fixe et le traitement était institué en série. Avant chaque nouvelle injection de trypano-

cide, un examen du sang était fait pour le contrôle de la négativation. Lorsque, après une série d'injections, le malade était mis au repos, il devait se présenter tous les mois devant l'agent sanitaire, qui recherchait les trypanosomes dans le sang et les ganglions, et tous les six mois devant le médecin pour la ponction lombaire.

Le traitement s'échelonnait sur une période de trois mois au moins, pouvant s'étendre jusqu'à quatre mois et plus, si le malade s'était montré peu assidu ou si on avait eu quelque difficulté à le négativer.

Lors de la première injection, presque tous les malades reçurent de l'atoxyl, à la dose de 2 cg. par kilogramme (1 ou 2 injections), puis 12 à 15 ou même 18 injections de tryparsamide, à la dose de 5 cg. par kilogramme, au rythme de 1 injection par semaine.

Dans la suite, les traitements d'attaque furent modifiés par l'emploi de l'orsanine sodique et du moranyl. Les malades que l'on trouvait en première période (L. C. R. normal) recevaient de l'orsanine (1 cg. 1/2 par kilogramme); les malades de deuxième période (L. C. R. pathologique) recevaient 3 injections de moranyl (aux doses de 0 g. 50, 1 g. et 1 g. 50), suivies d'une série de tryparsamide. Parfois même les médicaments étaient associés. Un malade était traité, par exemple, par un mélange de 0 g. 25 de moranyl et 1 g. 50 de tryparsamide lors de la première injection, 0 g. 50 de moranyl et 2 g. de tryparsamide lors de la deuxième injection, 1 g. de moranyl et 3 g. ou même 4 g. de tryparsamide lors de la troisième injection. Ensuite le traitement était continué à l'aide de la tryparsamide seule.

Dans quelques cas, enfin, le malade ne réagissant convenablement devant aucun médicament, seul ou en association, nous le faisions traiter par des injections intramusculaires de sang prélevé chez un trypanosomé correctement négativé depuis assez longtemps par le médicament que nous désirions employer. On pratiquait ainsi une injection de 20 cm^3 de sang de convalescent le jour même de l'injection du médicament trypanocide, injection de sang renouvelée une fois dans l'intervalle s'il y avait lieu. Certains malades ont ainsi reçu, parallèlement à la série de tryparsamide, plus de 350 cm^3 de sang.

Résultats du traitement.

Nous allons examiner les résultats ainsi obtenus chez 200 trypanosomés dépistés lors de la première prospection et suivis dans les conditions déjà précisées. Ces malades ont donc eu, au total, 4 ponctions lombaires à 6 mois d'intervalle environ et un examen

de sang toutes les semaines en cours de traitement, tous les mois pendant les périodes de repos.

Pour la commodité de l'exposé, nous classerons ces malades de la façon suivante :

1° Malades ayant présenté des rechutes au cours des deux ans d'observation ;

2° Evolution de la trypanosomiase chez les individus qui avaient un liquide céphalo-rachidien normal au moment du dépistage ;

3° Evolution de la maladie chez les individus qui présentaient un liquide céphalo-rachidien pathologique lors du dépistage.

1° Malades ayant présenté des rechutes au cours de l'observation.

Nous disons qu'un malade présente une rechute lorsque des trypanosomes apparaissent dans son sang, ses ganglions ou son liquide céphalo-rachidien à partir du moment où est terminé le premier traitement qui l'avait négativé. Lorsque les parasites se retrouvent en cours du premier traitement, nous admettons qu'il y a difficulté de négativation. Dans un certain nombre de cas, nous arrivons ainsi à parler de rechute alors qu'il s'agit véritablement de réinfection ; cela est rare. Un élément d'appréciation réside dans la comparaison entre l'index de morbidité nouvelle d'une région et l'index de rechutes chez les anciens trypanosomés de cette même région. A Tibati, lors de la prospection de 1936, l'index de virus en circulation était de 2,9 o/o. Or, parmi les 200 malades qui nous occupent, nous pouvons admettre le même pourcentage de porteurs de trypanosomes de réinfestation. Il y aurait ainsi 6 malades qui auraient pu se trouver guéris par un seul traitement et qui se seraient réinfestés. Tous les autres ont donc fait véritablement des rechutes.

Nous avons observé globalement, tant chez nos malades de première période que chez ceux de deuxième période, 26 o/o de rechutes au cours de la durée d'observation. Ce pourcentage n'est valable, bien entendu, que pour le centre envisagé. Dans les vieilles régions endémiques du Cameroun, les échecs, surtout à la suite du traitement par l'atoxyl, sont souvent plus élevés. L'ensemble des résultats observés à ce point de vue peut être schématisé dans le tableau suivant :

Période de de la maladie	Total des malades	Nombre de rechutes	Pourcentage
1re période.	69	16	21,7
2e période	131	36	27,4
Total. . . .	200	52	26 o/o

Ce tableau nous montre que le pourcentage des rechutes est

légèrement plus élevé chez les malades en deuxième période. La différence est d'ailleurs moins importante qu'on n'aurait pu le supposer *a priori*. Il est vrai que les malades en deuxième période ont un traitement souvent plus suivi et plus intense que les autres.

2° Evolution de la trypanosomiase chez les malades qui se trouvaient en première période au dépistage.

69 malades sur 200 avaient un liquide céphalo-rachidien normal au moment du dépistage. Le tableau suivant donne les indications générales qui concernent ces malades :

Nombre de malades	Guéris après un seul traitement	Rechutes	Passés en 2e période
69	45	15	6

Les malades passés en deuxième période malgré le traitement se répartissent de la façon suivante :

1 avait été très difficile à négativer, nous obligeant à employer successivement l'orsanine, la tryparsamide et le moranyl ;

4 avaient été traités par l'atoxyl puis par la tryparsamide ;

1 avait reçu successivement de l'atoxyl, de la tryparsamide et de l'orsanine aux doses normales.

L'évolution de ces malades vers la deuxième période s'est effectuée avant le premier contrôle, c'est-à-dire dans les 6 mois qui ont suivi le dépistage, chez 5 d'entre eux ; dans les 8 mois qui ont suivi le dépistage pour le sixième.

Voici le traitement initial pour l'ensemble des malades en première période :

Produits employés	Nombre de malades	Rechutes	Evolution vers la 2e période
Tryparsamide	1	0	0
Moranyl-Tryparsamide . . .	1	0	0
Orsanine-Tryparsamide . . .	4	0	0
Atoxyl-Tryparsamide . . .	35	9	4
Atoxyl-Tryparsamide-Orsanine.	28	6	2

Dans la presque totalité des cas, soit chez 68 malades sur 69, les trypanosomes ont disparu de la circulation périphérique dès la première injection du médicament (atoxyl le plus souvent).

Quant aux 15 malades qui ont présenté des rechutes, chez

14 d'entre eux il a été trouvé des trypanosomes une seule fois :
moins de 4 mois après la fin du traitement dans 9 cas ;
10 mois environ après la fin du traitement dans 4 cas ;
13 mois environ après la fin du traitement dans 1 cas.

Enfin dans un cas, les trypanosomes ont fait leur réapparition dans le sang au 6e et au 12e mois, malgré un traitement presque ininterrompu par le moranyl et la tryparsamide.

3° Evolution de la maladie chez les trypanosomés qui se trouvaient en deuxième période au dépistage.

131 malades sur 200 avaient, au moment du dépistage, un liquide céphalo-rachidien plus ou moins altéré. Près des deux tiers de nos malades par conséquent. Nous ne pensons pas que cette altération soit en rapport direct avec une plus ou moins grande ancienneté de la maladie. L'évolution vers la deuxième période se fait plus ou moins rapidement chez les divers individus, selon la souche de trypanosome en cause et aussi, sans doute, selon le terrain que leur offrent les individus.

Le tableau suivant résume les observations fournies par l'étude de ces malades :

Nombre de malades	Revenus en 1re période	Améliorés	Stationnaires	Aggravés	Rechutes	Décès
131	87	16	17	2	36	9
Pourcentages :	66,4	12,2	12,9	1,5	27,4	7

Nous allons passer en revue successivement chacune de ces catégories de malades.

Malades repassés en première période. — Les uns sont revenus en première période à la suite d'un seul traitement ; les autres après plusieurs traitements.

39 malades n'ont reçu qu'une seule série de médicament trypanocide. Parmi eux :

30 ont été traités par : atoxyl-tryparsamide ;
5 ont été traités par : tryparsamide ;
4 ont été traités par : atoxyl-orsanine-tryparsamide.

Chez tous ces malades, l'évolution vers la première période s'est effectuée dans les 6 mois qui ont suivi le dépistage, et à la suite d'une seule série d'injections de médicament. A ce moment, tous les examens de sang, de ganglions et de liquide céphalo-rachidien ont donné des résultats négatifs. Dispensés de traitement, tout en

restant soumis au contrôle dans les conditions que nous avons précisées antérieurement, ces malades n'ont jamais présenté de rechute, et leur liquide céphalo-rachidien s'est montré constamment normal aux trois ponctions lombaires pratiquées à 6 mois d'intervalle.

D'autres malades (soit 21) étaient également revenus en première période après un seul traitement, mais ils ont présenté, à un moment donné, des trypanosomes dans leur sang. Ces rechutes ont été observées dans les délais suivants :

6 mois après le dépistage, dans 15 cas;

12 mois après le dépistage, dans 5 cas;

au sixième et au douxième mois dans 1 cas.

Cependant, au 18e mois, lors de la quatrième ponction lombaire de contrôle, aucun de ces malades n'était parasité et tous présentaient un liquide céphalo-rachidien normal.

Ces 21 malades avaient été traités de la façon suivante :

2 par la tryparsamide seule;

1 par l'atoxyl, la tryparsamide et l'orsanine successivement.

18 par l'atoxyl et la tryparsamide.

27 malades, qui n'étaient pas revenus en première période à la suite du premier traitement, ont été traités à nouveau et sont revenus alors à la normale. Deux d'entre eux ont fait des rechutes : l'un au 6e mois, l'autre au 12e mois après le dépistage.

Dans cette catégorie de trypanosomés, 17 avaient été très améliorés par le premier traitement à la tryparsamide (avec une injection d'atoxyl au départ), mais ce traitement s'est montré insuffisant et le liquide céphalo-rachidien n'est redevenu normal qu'après un deuxième traitement par le même médicament.

Chez les dix autres, il a été nécessaire de changer de produit et d'employer, selon les cas, l'orsanine, le moranyl ou le moranyl et la tryparsamide ou des injections de sang de convalescent associées au traitement par le produit trypanocide. Il est fréquent de constater que, dans les cas où un médicament (la tryparsamide par exemple) semble avoir épuisé son action, si on pratique quelques injections d'un autre trypanocide (surtout le moranyl) le premier médicament agit de nouveau merveilleusement.

Malades restés en deuxième période, mais améliorés. — 16 malades qui avaient été dépistés en deuxième période ont été très nettement améliorés par le traitement, sans qu'il ait été possible de ramener leur liquide céphalo-rachidien à la normale, malgré des traitements répétés à l'aide de médicaments variés. Parmi ces malades :

10 ont été très fortement améliorés par l'atoxyl-tryparsamide;

2 par la tryparsamide;

3 par le moranyl-tryparsamide;

1 s'est aggravé au cours du traitement par l'atoxyl-tryparsamide et a été ensuite très amélioré par des injections simultanées de tryparsamide et de sang de convalescent.

Malades restés stationnaires en deuxième période. — 17 malades, dépistés en deuxième période, sont restés dans un état stationnaire malgré tout traitement. Neuf d'entre eux ont été trouvés parasités au cours des examens successifs : 7 après 6 mois, 2 après 1 an. Chez presque tous ces malades, le traitement d'attaque avait été institué par une ou deux injections d'atoxyl, suivies d'une série de tryparsamide. Une très nette amélioration du liquide céphalo-rachidien s'était manifestée à la suite de la première série d'injections, mais il semble que le médicament ait épuisé son action, et, dans la suite, quel qu'ait été le médicament employé, l'état du liquide céphalo-rachidien est resté stationnaire.

Dans ces cas, on peut commencer à parler d'arséno-résistance, d'autant plus volontiers que la circulation périphérique de tous ces malades, à l'exception d'un seul, a été stérilisée par le moranyl.

Malades en deuxième période chez lesquels la maladie a évolué malgré tout traitement. — Chez deux malades, les trypanosomes ont disparu de la circulation périphérique dès la première injection d'atoxyl. Ensuite l'emploi de la tryparsamide a donné une amélioration passagère, puis la maladie a continué à évoluer malgré tout traitement.

Malades décédés. — Neuf décès sont survenus en 2 ans chez nos 200 malades. Un seul cependant est directement imputable à la trypanosomiase. Les autres malades, dont le liquide céphalo-rachidien était peu altéré, sont certainement morts d'une affection intercurrente.

En résumé, à la suite d'une seule série d'injections de médicament, 65 o/o des malades recensés en première période n'ont plus présenté de trypanosomes dans la circulation périphérique et leur liquide céphalo-rachidien est resté normal.

De même, 28 o/o des malades recensés en deuxième période ont été négativés après un seul traitement, à la suite duquel le liquide céphalo-rachidien est redevenu normal et est resté normal dans la suite.

Ces résultats globaux sont en accord avec ceux que nous avons observés dans d'autres points du Territoire du Cameroun. Voici d'ailleurs l'ensemble des résultats pour la région de Yaoundé, lors du contrôle de mars 1935 :

1° *Nouveaux malades.*

Dépistés en 1re période	Restés en 1re période	Pourcentage	Passés en 2e période	Pourcentage
160	151	94,4	9	5,6
Dépistés en 2e période	Passés en 1re période	Pourcentage	Restés en 2e période	Pourcentage
249	139	55,9	110	44,1

2° *Anciens malades mis en traitement.*

En 1re période	Restés en 1re periode	Pourcentage	Passés en 2e période	Pourcentage
1.077	1.001	93	76	7
En 2e période	Passés en 1re période	Pourcentage	Restés en 2e période	Pourcentage
1.272	502	39,3	770	60,7

La guérison de la Trypanosomiase.

De l'ensemble de ces résultats quels enseignements pouvons-nous tirer ?

En règle générale, on considérait comme guéri, au Cameroun, tout malade qui, dépisté depuis 5 ans au moins, présentait avec une circulation périphérique indemne de parasites, un liquide céphalo-rachidien normal. Notons d'abord que cette façon de procéder est assez arbitraire, puisque, le plus souvent, nous ignorions l'état initial du liquide céphalo-rachidien. Cette période d'observation d'une durée de 5 ans nous paraît sensiblement trop longue. Près de la moitié de nos malades, à la suite d'un seul traitement, n'ont présenté aucune modification pathologique du liquide céphalo-rachidien, lors des trois ponctions lombaires de contrôle pratiquées tous les 6 mois. De plus aucun trypanosome n'est apparu dans la circulation périphérique au cours des prises de sang mensuelles. Il semble dès lors que l'on puisse véritablement parler de guérison chez de tels individus.

Muraz et Vaisseau ont rapporté cependant des cas où la trypanosomiase s'est réveillée plusieurs années après le dépistage, alors que les malades avaient reçu plusieurs séries d'atoxyl. Ces constatations sont en accord avec celles que nous avons faites à Bafia (Cameroun) dans les conditions suivantes :

Certains malades, dépistés depuis 3 ou 4 ans, chez qui les trypanosomes avaient disparu de la circulation périphérique dès la première injection du médicament trypanocide (atoxyl le plus souvent) et dont le liquide céphalo-rachidien était normal depuis plusieurs années, reçurent, comme traitement de consolidation, une série de 12 injections de tryparsamide. Or, à notre grande surprise, des trypanosomes apparurent dans le sang d'une douzaine de malades, entre la troisième et la sixième injection. Malgré tout, ces faits paraissent actuellement exceptionnels. Il faut savoir qu'ils existent, mais ne pas s'en exagérer l'importance.

Aussi la façon de voir de Dupuy, au Congo belge, nous paraît très judicieuse. Cet auteur suit la règle générale suivante : 3 mois après la fin du premier traitement, il pratique une ponction lombaire. Si le liquide céphalo-rachidien est normal (la circulation périphérique ne présentant pas de parasite, bien entendu), le sujet est laissé au repos pendant une période de 6 mois, au bout de laquelle une nouvelle ponction lombaire est pratiquée. Si celle-ci est encore normale, le sujet est laissé sans traitement. Deux ponctions lombaires sont encore pratiquées dans la suite, à 6 mois d'intervalle, et le sujet est enfin déclaré guéri. A cette tactique d'expectative, d'aucuns préfèreront peut-être substituer un traitement d'attaque intensif. Cependant ce procédé semble permettre de concilier l'intérêt de l'ensemble des malades avec des conditions économiques qui ne peuvent tout de même pas être négligées.

D'autres auteurs ont déclaré guéri tout trypanosomé chez qui aucun parasite n'était trouvé dans la circulation 6 mois après la fin du traitement et dont le liquide céphalo-rachidien se montrait normal à ce moment. Il est certain qu'on s'expose dans ces cas à des erreurs graves, puisqu'un nombre non négligeable de rechutes et d'évolution vers la deuxième période risque de se produire ultérieurement, comme le montre l'observation de nos malades.

Une remarque s'impose d'ailleurs au sujet de ces contrôles du liquide céphalo-rachidien. Il doit se faire, semble-t-il, au cours de certaines périodes bien déterminées. Il faut attendre au moins 2 ou 3 mois après la dernière injection du médicament trypanocide. En effet au cours de traitement, quel que soit le produit employé, il se produit des modifications passagères du liquide céphalo-rachidien, dans le sens d'une amélioration avec la plupart des produits actuellement utilisés, sauf avec l'atoxyl qui provoquerait une exa-

génération momentanée du nombre des leucocytes et une hyperalbuminose, sans que cette aggravation présente un rapport quelconque avec l'évolution de la maladie (Barlovatz). Il s'agit là d'une véritable réaction méningée due à l'atoxyl.

Action des divers médicaments employés

Dans le centre de traitement que nous envisageons, l'atoxyl a donné de bons résultats, ainsi que l'orsanine. Mais il faut bien se garder de généraliser, car dans d'autres régions, l'emploi de l'atoxyl a abouti à des échecs presque constants et l'orsanine n'arrivait à négativer, péniblement la plupart du temps, que la moitié des malades. Le moranyl, en revanche, est d'une efficacité beaucoup plus constante. A Tibati, comme ailleurs, nous en avons obtenu d'excellents résultats, pour la stérilisation de la circulation périphérique. Mais, malgré quelques défaillances, le médicament qui nous a été le plus utile est la tryparsamide. Si, en d'autres régions, son emploi a donné aussi un nombre important d'échecs, les résultats, dans le centre que nous étudions ont été souvent remarquables. Comme Muraz et Vaisseau (1932) et Barlovatz (1934), nous avons observé que, chez un même malade, ce produit peut avoir une action stérilisante faible ou lente, tandis qu'il possède une action bienfaisante considérable sur les modifications pathologiques du liquide céphalo-rachidien. Ainsi, tels de nos malades ayant un liquide céphalo-rachidien altéré au moment du dépistage (70 cellules et 0,30 d'albumine dans un cas ; 50 cellules et 0,50 d'albumine dans un autre cas, par exemple) présentaient, 3 mois après la fin du traitement, un liquide céphalo-rachidien absolument normal, mais il y avait des trypanosomes dans la circulation périphérique. Il y a là une évidente dissociation de l'action du médicament.

Quand on a parcouru des régions d'endémie variées, ou établi des centres de traitement dans des foyers différents de trypanosomiase, on ne peut manquer d'être frappé par la difficulté qu'on éprouve à négativer les malades en certaines contrées, alors que dans d'autres cette négativation est beaucoup plus facile et présente un minimum d'échecs. Vraisemblablement, on se trouve dans ces cas en face de races particulières de trypanosomes qui, de plus, évoluent sans doute sur un terrain plus ou moins favorable. Dans certains cas, les moyens d'action sont vite épuisés et la plupart des médicaments employés successivement ne donnent que des résultats assez décevants. C'est dans ces cas, qu'il y a intérêt à essayer tous les produits que nous avons à notre disposition, sans

que, tout de même, nous puissions être certains du résultat final. Nous avons eu à traiter, par exemple, un nourrisson qui se trouvait en première période au moment du dépistage. Il reçut d'abord trois injections de moranyl qui le négativèrent. Il fut traité ensuite par la tryparsamide : les trypanosomes firent leur réapparition dans le sang dès la première injection. Un traitement par l'orsanine fut institué. Après 6 injections de ce produit, on revint à la tryparsamide dont le malade reçut 6 injections. Or, au contrôle, pratiqué 3 mois après la fin du traitement, on trouva le liquide céphalo-rachidien dans l'état suivant :

Cellules : 100 au millimètre cube.

Albumine : 0,60.

Présence de trypanosomes.

Aucun ganglion n'était ponctionnable et le sang ne présentait pas de parasite.

Ces races de trypanosomes ainsi résistantes sont très dangereuses. Il semble prouvé expérimentalement qu'une souche ayant acquis l'arséno-résistance conserve cette propriété malgré le passage par les divers hôtes Vertébrés ou Invertébrés. La résistance au moranyl existe aussi mais c'est rare. Ce serait un phénomène plus passager que l'arséno-résistance, ayant tendance à disparaître spontanément. On peut ainsi espérer avoir des résultats avec ce médicament même lorsqu'il a une première fois abouti à un échec.

C'est dans les cas particulièrement réfractaires que nous avons tenté, à l'instigation du docteur Montalieu, de faire des injections de sang de convalescent, suivant la technique que nous avons décrite précédemment. A côté de quelques échecs, nous avons obtenu parfois des résultats très satisfaisants. Cette méthode est susceptible de rendre, à certaines occasions, des services appréciables. C'est à cette conclusion qu'est arrivé récemment Radna qui a, lui aussi, tenté cette thérapeutique.

Enfin il est des cas où l'hospitalisation sera le seul moyen de venir à bout de la maladie, car on peut mettre en œuvre à l'hôpital des thérapeutiques qui sont interdites en brousse. Malheureusement on se heurte, dans ces cas, au refus des malades qui consentent souvent difficilement à quitter leur village.

En conclusion, on voit que tous les médicaments ordinairement à la disposition du médecin prospecteur de brousse, même le moranyl, peuvent donner des mécomptes. Ceux-ci sont imprévisibles. C'est pourquoi nous pensons qu'on a intérêt à utiliser d'emblée des doses élevées de médicament afin d'obtenir, si possible, une négativation rapide et éviter ainsi de créer des arséno-résistances. Souvent aussi, il y aura avantage à changer de médicament lorsque l'action thérapeutique de celui qu'on emploie paraît diminuée.

Les accidents de la thérapeutique sont rares, même en brousse, où le nombre des malades à traiter limite le temps d'examen que l'on peut accorder à chacun.

On constate parfois, dans un nombre peu important de cas si les médicaments sont bien dosés, l'apparition de troubles oculaires qui cèdent assez facilement aux injections d'une solution d'hyposulfite de soude. En traitant ainsi les malades, on peut même souvent continuer les injections du médicament trypanocide.

Indiquons enfin, pour terminer, que dans certaines régions et surtout en milieu européen, on pourra avec avantage employer le moranyl à titre préventif, à la dose de 1 g. tous les 3 mois. Ce produit, qui s'élimine très lentement, pourra suffire, dans bien des cas, à protéger les individus contre toute atteinte du trypanosome dans des régions très infestées. L'efficacité de cette pratique a été démontrée par divers auteurs (ORLOVITCH, DUKE, DANGKRGIELD, GAUNT et VORMALL).

RÉSUMÉ

Ce travail comporte les résultats obtenus au Cameroun dans le traitement de la trypanosomiase humaine, à propos de 200 malades suivis de très près dans un centre de brousse. Les résultats concordent, dans l'ensemble, avec ceux qui ont été observés sur 2.748 malades traités dans d'autres centres.

Sur ces 200 malades, 52 soit 26 o/o ont fait des rechutes sanguines au cours des deux ans d'observation. Au moment du dépistage, 69 se trouvaient en première période et 45 ont été guéris par une seule série d'injections de médicament trypanocide. 6 seulement ont évolué vers la deuxième période.

Sur 131 malades dépistés en deuxième période, 39 ont été guéris par un seul traitement. Après 2 ans de traitement, 87, soit 66,4 o/o étaient passés en première période; 16 avaient été nettement améliorés; 17 étaient restés stationnaires; 2 avaient été aggravés; 9 sont morts.

La conclusion qui se dégage surtout de ce travail est que, dans un nombre important de cas, un seul traitement suffit à guérir les malades, surtout lorsqu'ils sont en première période au dépistage. Il est indispensable cependant de continuer la surveillance pendant 2 ans, en recherchant régulièrement les trypanosomes dans le sang et en étudiant les modifications du liquide céphalo-rachidien, avant de déclarer qu'il y a guérison.

Bibliographie

Lore et Mary. — De l'efficacité de la tryparsamide chez les trypanosomes en 2e période. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1933, XXVI, 959-965.

Muraz et Vaisseau. — Des divers types d'arséno-résistance dans les traitements actuels (A. E. F.) de la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1932, XXV, pp. 260-279.

Barlovatz. — Prognosis and classification of human trypanosamiasis. *Ann. Trop. Med. and Hyg.*, 1934, XXVIII, pp. 1-20.

Bonnet. — Sur l'efficacité de la tryparsamide chez les tryponosomés en 2e période. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1934, XXVII, pp. 659-663.

Duke. — On the protective action of Bayer 205 against the trypanosomes of man. *Lancet*, 1934, pp. 1336-1338.

Ellis. — A report on the effect of tryparsamide on sleeping sickness. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1934, XXVIII, pp. 207-208.

Keevill. — Subsequent histories of six cases of *Tr. rhodesiense* infection created with Bayer 205, or Fourneau 309. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1934, XXVIII, pp. 100-102.

Barlovatz. — La réaction méningée atoxylique. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1935, XXVIII, pp. 823-826.

Dupuy. — La maladie du sommeil dans les régions soumises à l'action du Fonds Reine Elisabeth pour l'assistance médicale aux indigènes du Congo belge. *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1935, XV, pp. 39-82.

Duke. — On the protective action of Bayer 205 against the trypanosomes of man; concluding observations. *Lancet*, 1936, pp. 463-469.

Kellersberger. — African sleeping sickness; a clinical study. *Southern Med. Jl.*, 1936, XXIX, pp. 233-242.

Vamos — Traitement des trypanosomés dans un secteur du Moyen-Chari; étude de 3.705 observations. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1936, XXIX, pp. 1015-1022.

Orlovtich. — Sur les résultats de l'action préventive du Moranyl dans les régions à forte endémie de maladie du sommeil. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1937, XVII, pp. 353-359.

Radna. — Etudes sur le problème de la trypanosomiase chimio-résistante. Nouvelle méthode de traitement *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1937, XVII, pp. 361-374.

Dangerfield, Gaunt et Wormall. — Studies on Bayer 205 : I. The determination of small amounts of Bayer. II. The persistance of Bayer 205 in the blood strean after injections into animals. *Biochem. Jl.*, 1938, XXXII, pp. 59-70.

Radna. — Sur le traitement de la forme nerveuse de la trypanosomiase humaine. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1938, XVIII, pp. 75-79.

Millous. — Le traitement de la Maladie du Sommeil au Cameroun. *Ann. Méd. et Pharm. Col.*, 1936, XXXIV, pp. 966-995.

RECHERCHE SUR LA RÉPARTITION DES GROUPES SANGUINS CHEZ DIFFÉRENTES RACES DE L'INDOCHINE DU NORD : ANNAMITES, THO, NUNG, MUONG, MAN, MÉTIS EURASIENS

Par H. MARNEFFE et L. BEZACIER

Voici tout d'abord quelques indications succinctes sur le peuplement de l'Indochine du Nord.

Les races du Tonkin : Diversité, origine, répartition. — Les groupes humains qui peuplent l'Indochine du Nord sont extrêmement divers. A côté de la race annamite qui, à elle seule, représente le 9/10 de la population du Tonkin, il existe dans les régions montagneuses voisines une véritable mosaïque de races, de tribus, de clans : Thai et leurs sous-groupes, Muong, Man, Meo, etc., qui bien qu'identiques par certains de leurs caractères, s'individualisent néanmoins par leur idiome, leurs mœurs, leurs costumes, souvent par leur physique même.

Nos connaissances sur l'origine de ces populations et sur leurs rapports ethniques sont encore imprécises. Aucune d'elles en tout cas n'est aborigène ; toutes se sont fixées en Indochine à la suite d'invasions ou de migrations à des dates plus ou moins anciennes. Au point de vue physique, les Annamites et la plupart des Montagnards offrent un certain nombre de caractères communs, qu'ils semblent les uns et les autres avoir empruntés, en proportion variable, à trois types ethniques fondamentaux, qui sont, dans l'ordre chronologique de leur apparition : *le type négroïde*, dont les représentants auraient jadis constitué la véritable race autochtone du Nord de l'Indochine ; *le type indonésien*, venu du continent en route pour les îles et dont certains éléments sont restés en Indochine, coexistant avec des Mélanésiens de race négroïde ; le *type mongol* enfin, provenant de la Chine septentrionale et centrale, dernier élément venu se joindre aux deux précédents.

Les Annamites constituent, nous l'avons dit, la fraction dominante de la population du Tonkin. Ils occupent tout le delta. Leur origine est discutée : pour certains auteurs, ils seraient les descendants des peuples préchinois qui habitaient dès le IXe siècle avant notre ère au Sud du Fleuve Bleu, dans la partie septentrionale de la province actuelle du Tcho-Kiang et que l'invasion chinoise refoula au IVe siècle vers les deux Kouang (Kouang-si et

Kouang-toung), le Tonkin et le Nord-Annam (Aurousseau). D'autres les considèrent comme le produit de la fusion sur place d'éléments ethniques divers. Nous croyons que ces deux hypothèses peuvent et doivent se juxtaposer. Il paraît vraisemblable qu'une invasion mongolique descendît du centre de la Chine (rives Sud du Fleuve Bleu) en direction du Tonkin. Ce nouveau peuple trouva, installés au Tonkin, des éléments ethniques composés d'Indonésiens attardés comme nous l'avons dit plus haut, mélangés d'une certaine dose de Mélanésiens. Sensiblement vers la même époque arrivèrent des Thai. Il semble que c'est le mélange de ces nouvelles races avec le type indonésien qui donna l'Annamite actuel.

Les Thai forment à eux seuls 60 o/o de la population des montagnes du Tonkin et constituent, selon l'expression de P. Gourou, « la pâte fondamentale où se dispersent les grains plus ou moins espacés des autres groupes ethniques ». Petite portion d'un vaste groupement qui couvre le Laos, le Siam, le Nord de la Birmanie et une partie des provinces chinoises voisines (Yunnan, Kouang-toung et surtout Kouang-si), ils comprennent au Tonkin quatre sous-groupes principaux : les *Tho*, installés au Nord du Fleuve Rouge et particulièrement nombreux dans la région de Langson-Thatkhé-Caobang. C'est de tous les groupes Thai celui qui a subi le plus profondément l'influence annamite ; les *Nung*, venus du Kouang-si depuis le XVIe siècle mêlés au Tho dont ils ont adopté les mœurs ; les *Thai blancs* et les *Thai noirs*, cantonnés au Sud du Fleuve Rouge, dans le bassin de la Rivière Noire, sur lesquels l'influence annamite, sans doute en raison de conditions géographiques défavorables, s'est exercée de façon beaucoup moins prononcée qu'à l'égard des Tho.

Les Muong occupent la zone montagneuse qui borde le Sud-Ouest du delta tonkinois, sur une largeur de 40 à 50 km. En raison de leur dialecte et de certaines de leurs coutumes, on s'accorde à les considérer comme des parents proches des Annamites, mais beaucoup moins évolués que ceux-ci, et physiquement de type indonésien plus accusé. Selon M. C. Paris, « il n'est pas irrationnel de croire que les Muong dérivent d'Annamites qui préférèrent dès l'origine les chaînes tonkinoises et leurs vallées aux rives mouvementées, quoique plus fertiles, du grand fleuve et dont les descendants, toujours réfractaires ou indifférents aux changements que les fluctuations politiques apportèrent à diverses reprises dans les usages de leurs frères de la plaine, conservèrent intacts les caractères ethniques des premiers temps ».

Les Man, venus des montagnes sises au Nord du bassin du Si-kiang, ont immigré lentement et pacifiquement au Tonkin

depuis 4 ou 5 siècles. Ils peuplent les collines et les flancs des montagnes, se cantonnant habituellement entre 200 et 800 m. d'altitude. Ils se divisent en un certain nombre de tribus que l'on distingue les unes des autres généralement par leur langue et leur costume : Man coc ou Man à cornes, Man tien ou Man aux sapèques, Man Lan-tien ou Man indigo, Man quan trang ou Man aux pantalons blancs, Man quan coc ou Man aux pantalons courts, etc.

Les Meo sont également venus de Chine, depuis une époque indéterminée. Leur infiltration, lente au début, a pris au XIXe siècle les caractères d'une véritable invasion armée. Ce sont des montagnards « stricts » (1) qui ne vivent qu'aux altitudes supérieures à 800 m. Comme les Man, ils se subdivisent en un certain nombre de tribus que l'on reconnaît aux caractéristiques de leurs costumes.

Les Lolo, dont le berceau est au Yunnan et qui ont un type mongolique particulièrement peu marqué, les *Hak-ka* et les *Kok-lo* installés dans la région de Moncay, quelques groupes *indonésiens* enfin dont le type physique et la langue rappellent les Kha du Laos et les Moi d'Annam, complètent cette population essentiellement bigarrée du Tonkin montagneux.

Méthode d'enquête : conditions qu'elle doit réunir. — L'un de nous a exposé ici même (2) la technique que nous avons adoptée pour notre enquête (procédé de Beth-Vincent modifié par Tzanck), et justifié notre choix ; nous rappellerons que, pratiquée sur carton et avec le contrôle systématique d'un sérum O, cette technique a donné entre nos mains 99 o/o de réactions franches, dont la netteté impose le diagnostic de groupe sanguin ; que les rares causes d'erreur — plus exactement les interprétations difficiles — relèvent pour la plupart de la pseudo-agglutination et peuvent être évitées grâce à l'observation de quelques règles simples.

Combien faut-il examiner d'individus de chaque race pour avoir des chiffres valables, et comparables avec une approximation suffisante? Selon L. Lattes, au moins 500. Nous avons vérifié nous-mêmes que c'est là en effet un minimum ; cette notion ressort clairement du tableau suivant — imité du tableau dressé par Wiechmann-Paal à propos de 1.100 Allemands de Cologne — où nous avons détaillé, centaine par centaine, les résultats de 1.200 déterminations de groupes sanguins effectuées chez les Annamites :

(1) « Les poissons nagent dans l'eau, les oiseaux volent dans l'air, les Meo habitent sur les montagnes ». Proverbe meo.

(2) H. Marneffe. *Bull. Soc. Path. exotique*, t. XXXI, no 2, 1938, p. 134.

Numéros	O	A	B	AB
1-100 . . .	54	18	22	6
101-200 . . .	49	17	27	7
201-300 . . .	47	19	24	10
301-400 . . .	42	22	29	7
401-500 . . .	42	23	29	6
1-500 (o/o) .	46,8	19,8	26,2	7,2
501-600 . . .	37	26	33	4
601-700 . . .	43	22	29	6
701-800 . . .	41	13	43	3
801-900 . . .	47	15	31	7
901-1000 . . .	43	21	30	6
501-1000 (o/o) .	42,2	19,4	33,2	5,2
1001-1100 . . .	46	22	22	10
1101-1200 . . .	46	16	27	11
1-1200 (o/o) .	44,75	19,50	28,83	6,91

On voit que si l'on se contente, comme le font certains auteurs, d'examiner une centaine d'individus on risque, dans le calcul des pourcentages, des erreurs considérables qui rendent hasardeuse toute conclusion.

En fait, comme le montre le graphique I, c'est seulement à partir du 800e examen que les courbes de pourcentages se stabilisent définitivement et donnent, pour chaque groupe sanguin, des valeurs moyennes à peu près invariables.

Résultats. — Nous groupons dans le tableau ci-dessous les résultats de notre enquête qui a comporté en tout 2.952 déterminations de groupes sanguins ; sur ce nombre, 2.536 ont été pratiquées chez des Annamites ou des Montagnards, les autres ont été faites en milieu européen, à titre de comparaison, et sur les métis eurasiens que nous avons pu réunir à Hanoï (1).

Outre les nombres absolus d'individus examinés et la proportion en o/o des quatre groupes sanguins (phénotypes) nous faisons figurer dans ce tableau, pour chaque race :

— la valeur de l'indice biochimique de Hirszfeld, défini par la formule $I = \frac{A + AB}{B + AB}$;

— les valeurs de p, q et r, qui expriment comme on le sait la

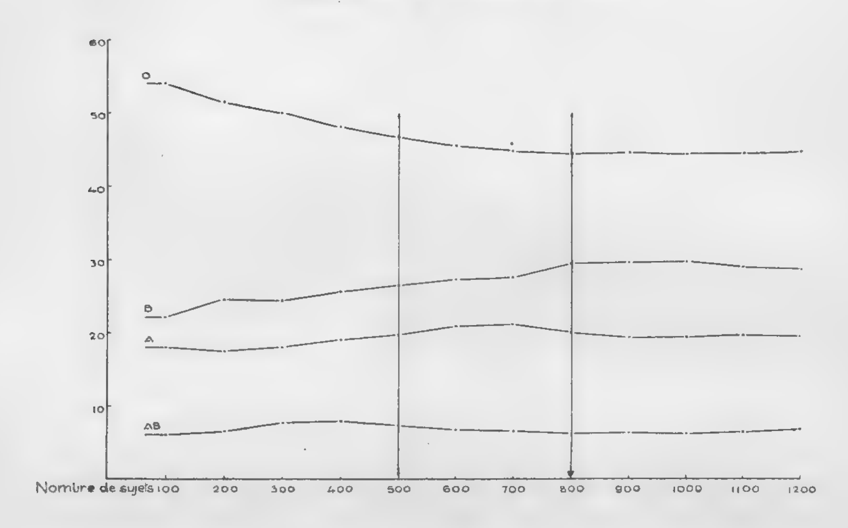
(1) Ces métis sont pour la plupart des pensionnaires de l'Orphelinat des garçons et de l'Orphelinat des filles de Hanoï, que nous avons pu examiner grâce à la bienveillante autorisation de M. le Résident supérieur honoraire Tissot, président de la Société d'Assistance aux enfants franco-indochinois.

fréquence des trois gènes héréditaires, A, B et R (ou O) de Bernstein, et sont calculées d'après les formules :

$$p = \text{I} - \sqrt{\text{O} + \text{B}} \qquad q = \text{I} - \sqrt{\text{O} + \text{A}} \qquad r = \sqrt{\text{O}}$$

l'équation $p + q + r$ devant en principe être égale à I (ou 100, par définition).

Graphique I — Pourcentage des groupes sanguins chez les Annamites du Tonkin

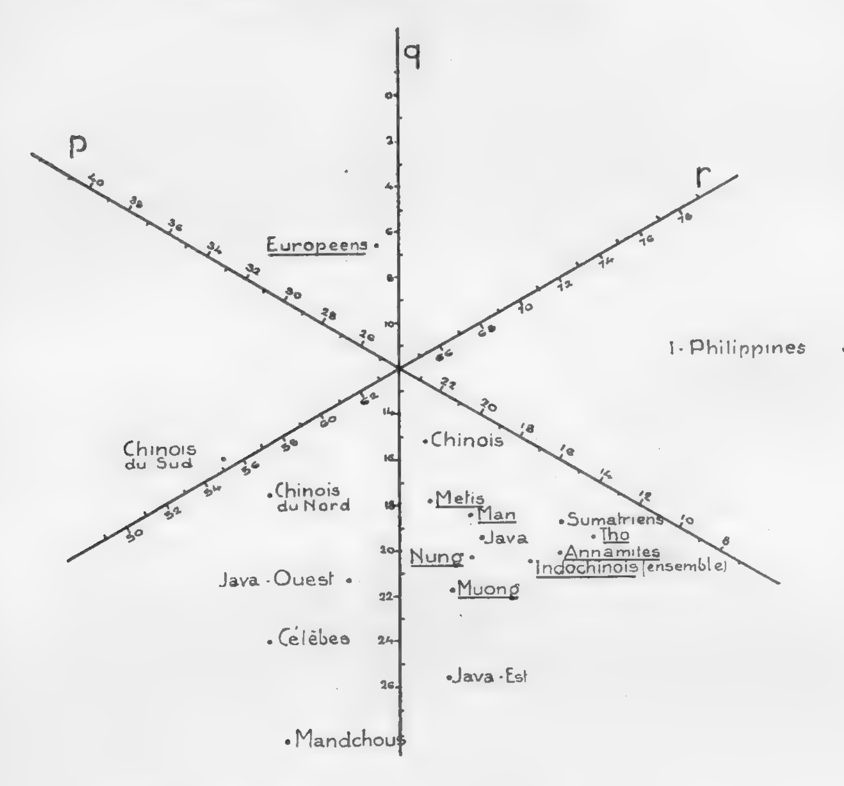


Enfin, nous avons cru utile de présenter nos résultats en un graphique établi suivant la méthode de Streng (graphique II). Chaque race y est indiquée par un point situé à l'intersection de trois perpendiculaires que l'on mène, sur trois coordonnées à 60° l'une de l'autre, en des points correspondants aux valeurs de p, q et r. Le point d'intersection de ces coordonnées a été choisi arbitrairement pour des valeurs de $p = 24$, $q = 12$, et $r = 64$.

Races	Total	O	A	B	AB	I	p	q	r	$p + q + r$
Annamites . .	1 261	44,2	19,8	28,9	7,1	0,75	14,5	20,0	66,5	101,0
Tho	576	45,3	20,3	29,9	4,5	0,72	13,3	19,0	67,3	99,6
Nung	81	38,3	25,9	32,1	3,7	0,83	16,1	19,9	61,9	97,9
Muong . . .	506	37,4	24,7	31,0	6,9	0,83	17,3	21,2	61,2	99,7
Man	112	40,2	26,8	26,8	6,2	1,00	18,2	18,2	63,4	99,8
Métis eurasiens.	121	38,0	30,6	26,4	5,0	1,13	19,8	17,2	61,6	98,6
Européens .	209	44,0	43,6	8,6	3,8	3,81	27,5	6,4	66,3	100,2

Remarques. — 1° Nous n'avons pas fait figurer dans ce tableau quelques montagnards examinés au hasard de nos prospections, mais en trop petit nombre pour que nous puissions nous faire une idée de leur groupement sanguin. Ce sont :

Graphique II. Repartition des groupes ethniques (méthode de Streng)



Nota. — *les races sur lesquelles nous avons procédé à des examens sont soulignées.*

8 Meo : 2 du groupe O, 2 du groupe A, 4 du groupe B ;

16 Nhang (sous-groupe Tho) : 5 du groupe O, 5 du groupe A, 5 du groupe B, 1 du groupe AB ;

1 Ngai du groupe A ;

22 sujets de groupes ethniques divers (Chinois, Hindou, Tai).

2° Les Métis eurasiens sont tous issus de *père européen* et de *mère annamite*. Nous en avons séparé volontairement 39 autres métis résultant des croisements les plus divers : européen-métisse franco-annamite, européen-métisse sino-annamite, européen-métisse martiniquais-annamite, noir-annamite, européen-tho, etc...

3° Compte tenu des Montagnards visés par la remarque 1, déduction faite des 22 sujets divers, le nombre des indigènes de toutes races soumis à notre enquête s'élève au total à 2.561, et nous sommes conduits, pour l'ensemble de la population du Tonkin, aux résultats globaux suivants :

O	A	B	AB	I	p	q	rp	$p + q + r$
42,6	21,5	29,6	6,3	0,77	15,0	19,9	65,3	100,2

Conclusions. — Il ne saurait être question de tirer aujourd'hui des conclusions définitives de ces résultats. Notre enquête est encore trop incomplète, au moins en ce qui concerne les races des régions montagneuses du Tonkin ; en raison de leur isolement géographique, de leur dispersion, certaines d'entre elles (Man, Nung, Meo) n'ont pu faire l'objet d'examens assez nombreux, d'autres (Thai blancs et noirs) ont dû être provisoirement laissées à l'écart. Il serait d'ailleurs irrationnel de considérer le mode de répartition des groupes sanguins dans une race donnée comme un caractère suffisant à lui seul à individualiser cette race ; ce n'est qu'un élément d'appréciation qu'il faut ajouter au faisceau des autres caractères ethno-anthropologiques. Et c'est seulement lorsque ces caractères, qui font en ce moment l'objet de multiples travaux, seront mieux connus que pourront être formulées des conclusions valables sur l'origine et la filiation des divers groupements humains de l'Indochine.

Ces réserves faites, voici à quelles considérations nous conduisent les chiffres rapportés ci-dessus :

1° Considérée dans son ensemble, la population de l'Indochine du Nord appartient au type ethnologique « Afro-Sud-Asiatique » d'Ottenberg, type défini par la formule O > B > A, et qui comprend outre les Indochinois, les Nègres, les Malais et les Malgaches.

Notre enquête vérifie ainsi une fois de plus la loi générale suivant laquelle le groupe B tend à prédominer sur le groupe A au fur et à mesure qu'on se rapproche de l'Est et du Sud-Est de l'Asie. On sait que O. Streng a récemment précisé les variations géogra-

phiques de la fréquence de ces deux gènes : d'après cet auteur, B présenterait une propagation graduellement décroissante à partir de l'Asie centrale (Mongols) vers l'Ouest au delà de l'Oural, et vers l'Est par la Chine vers l'Australie, tandis que A présenterait une propagation analogue de la proche Asie (Arménie, Assyrie) vers l'Afrique d'une part, vers l'Europe d'autre part.

2° En ce qui concerne la répartition des groupes sanguins dans la race annamite nous arrivons à des résultats très voisins de ceux que L. et H. Hirszfeld obtinrent lorsqu'ils examinèrent à l'armée d'Orient 500 Indochinois :

	O	A	B	AB	I
L. et H. Hirszfeld	42,0	22,4	28,4	7,2	0,8
H. Marneffe et L. Bezacier	44,2	19,8	28,9	7,1	0,75

3° Par leur groupement sanguin, Annamites, Tho, Nung, Muong et Man se montrent très voisins les uns des autres : le graphique II objective d'une façon particulièrement nette cette parenté. Sans vouloir pousser trop loin l'interprétation des chiffres, constatons pourtant que, des différentes races montagnardes étudiées, c'est le Tho qui est le plus voisin de l'Annamite ; peut-être faut-il voir en cela une preuve de l'influence profonde qu'exerce, nous l'avons noté au début de cette note, le second sur le premier ? L'identité biologique entre l'Annamite et le Muong est moins parfaite, en dépit de leur étroite parenté ethnographique ; ce fait peut s'expliquer par l'isolement géographique dans lequel s'est toujours maintenue, comme le croit Paris, la race Muong. Par contre, il faut noter cette parenté biologique entre les Muong et les différents groupes observés à Java (v. tableau ci-dessous).

4° Quels liens unissent les groupements humains du Nord de l'Indochine aux populations voisines ? Pour essayer de nous en rendre compte, nous avons réuni dans le tableau suivant les résultats de quelques enquêtes effectuées d'une part en Chine, d'autre part en Océanie :

	O	A	B	AB	I	
Chinois (1)	38,5	30,3	23,4	7,8	1,22	(YANG)
Chinois.	32,8	30,5	27,6	8,8	1,07	(cité par DÖRMANN)
Chinois	26,3	31,9	28,9	13,3	1,08	(OSHIMA)
Chinois	32,0	24,0	34,0	10,0	0,8	(CABRERA WADE)
Chinois du Nord. . .	31,1	37,8	24,4	6,6	0,77	(FUCAMACHI)
Coréens	28,1	32,8	26,4	12,7	1,1	(id.)
Mandchous. . . .	26,6	26,6	38,2	8,5	0,75	(id.)
Kiang-sou.	39,0	29,7	26,4	4,9	1,1	(LIANG BACKIANG)
Chinois du Sud . . .	31,8	38,8	19,4	9,8	1,6	(LI CHI PAN)
Cantonnais	47,3	20,7	25,7	5,0	0,84	(DÖRMANN)
Setskuan (Sud) . . .	44,8	28,9	23,7	2,6	1,1	(LIANG BACKIANG)
Sumatriens	43,7	23,0	29,0	4,3	0,8	(cité par DUJARRIC DE LA RIVIÈRE et KOSSOVITCH)
Javanais	39,9	25,7	29,0	5,4	0,9	(BAIS et VERHOEF)
Java-Ouest (Bendoeng) .	33,11	29,46	28,68	8,75	—	(VAN DER MADE)
Java-Ouest (Bantam) .	35,96	27,21	29,57	7,26	—	(VAN DER MADE)
Java-Est (Soerabaja) .	35,17	20,85	35,74	8,25	—	(BUINING)
Java-Est (Tengger) . .	20,17	13,60	54,17	12,06	—	(id.)
Célèbes (Macassar) . .	28,7	29,7	30,8	10,8	—	(LEHMANN)
Iles Schouten. . . .	63,1	17,1	17,5	2,3	—	(BOS)
Iles Ambon	55,9	20,9	20,9	2,3	—	(BIJLMER)
Iles Philippines . . .	64,7	14,7	19,6	1,00	0,76	(CABRERA WADE)

(1) Pour les races dont le nom est en italique, voir aussi le graphique II.

Pour la Chine, les chiffres sont assez discordants, ce qui n'a pas lieu de nous étonner vu l'étendue et la diversité ethnique de ce pays. Toutefois on note la prédominance habituelle du gène A sur le gène B, la Chine considérée dans son ensemble appartenant au type « intermédiaire » (O > A > B) d'Ottenberg. Une vaste enquête menée dans vingt provinces différentes (5.435 Chinois examinés) a montré à Yang (1928) que A prédomine dans les provinces du Sud, B dans les provinces du Nord. Il en résulte qu'au point de vue biologique l'Annamite et le Montagnard tonkinois, chez lesquels B est le gène dominant, s'apparenteraient non au Chinois méridional *actuel*, qui cependant habite leur berceau d'origine, mais plutôt au Chinois septentrional, au Mongol. Nous avons vu que le type mongol est considéré effectivement comme un des éléments ethniques fondamentaux des races tonkinoises modernes.

Les Malais, les Sumatriens, les Javanais et la plupart des peuples de l'Insulinde ont un groupement sanguin qui les rapproche des Indochinois du Nord ; on sait qu'ils ont avec ceux-ci d'autres caractères communs et qu'en particulier ils participent comme eux, à des degrés divers, du type négroïde et du type indonésien, plus ou moins profondément altérés par des métissages successifs. La haute fréquence du gène B, généralement peu évidente actuellement, aurait été selon J. BUINING la caractéristique de la popula-

tion originelle de toutes les îles de la Sonde : le Tongger, à l'est de Java, serait le refuge des restes les plus purs de cette population (B : 54,17 o/o).

D'importants mélanges de races ont donc eu lieu, en Océanie comme en Indochine, et cette notion laisse entrevoir combien complexe et délicate peut être la tâche de l'anthropologiste qui cherche à établir une filiation entre les populations actuelles de ce pays.

5° Les Métis eurasiens se caractérisent par un groupement sanguin intermédiaire entre les groupements sanguins des races procréatrices :

	O	A	B	AB	I
Européens	44,0	43,6	8,6	3,8	3,81
Métis	38,0	30,6	26,4	5,0	1,13
Annamites	44,2	19,8	28,9	7,1	0,75

Il semble bien d'après ce tableau que les métis héritent davantage des caractères de la race annamite que de ceux de la race blanche. Toutefois nous nous garderons de conclure à ce sujet, le nombre des Métis et des Européens examinés étant trop faible par rapport à celui des Annamites pour que nous nous croyions autorisés à comparer étroitement les pourcentages de leurs groupes sanguins respectifs.

Institut Pasteur et Ecole Française d'Extrême-Orient, Hanoï.

Bibliographie

Abadie (M.). — *Les races du Haut-Tonkin (de Phong-tho à Lang-son).* 1 vol. Soc. d'Ed. géograph. et coloniales, Paris, 1924.

Aurousseau (L.). — Note sur les origines du peuple annamite (*Befeo*, t. XXIII, p. 245).

Aymé (G.). — *Monographie du Ve Territoire militaire* (Exposition colon. Intern. Paris, 1931). *Ideo*, Hanoï, 1930.

Backiang Liang. — Blutgruppenstudien in Kanton (China). Path. Institut der Staatlichen Tung-chi Universität, Shanghai *Münch. Mediz. Woch.*, p. 1466 (analyse in *Le Sang*, t. IV, 1930, p. 611).

Bonhomme (A). — *L'Annam* (Exposition colon. internat., Paris, 1931). *Ideo*, Hanoï, 1931.

Buining (J.). — Les groupes sanguins aux Indes néerlandaises. *L'Anthropologie*, 1934, pp. 82 et 320.

Diguet (E.). — *Les Montagnards du Tonkin*, Paris, A. Challamel, 1908.

Dörmann (J.). — Blutgruppenstudien in Kanton (China). Path. Institut der Sun-Yatsen Universität, Kanton. *Münch. Mediz. Woch.*, p. 539 (analyse in *Le Sang*, t. IV, 1930, p. 611).

DUJARRIC de la RIVIÈRE (R.) et KOSSOVITCH (N.). — *Les groupes sanguins*, 1 vol. J.-B. Baillière, Paris, 1936.

GOURDON (H.). — *L'Indochine*, 1 vol. Larousse, Paris, 1931.

GOUROU (P.). — *Le Tonkin* (Exposition colon. intern., Paris, 1931). *Ideo*, Hanoï, 1931.

KOSSOVITCH (N.). — Les groupes sanguins. *Revue anthropologique*, 1929, pp. 244 et 374, et 1931, p. 131.

LATTES (L.). — *L'individualité du sang*, 1 vol. Masson, Paris, 1929.

MARNEFFE (H.). — Recherches sur la répartition des groupes sanguins chez différentes races de l'Indochine du Nord. *Note préliminaire*. Choix d'une méthode. Valeur de la technique de BETH-VINCENT modifiée par TZANCK. *Bull. Soc. Path. Exotique*, t. XXXI, n° 2, 1938, p. 134.

OSHIMA (S.). — Blood groups of the forms of dental arch. *The journal of Orient. Med.*, 1933, vol. XVIII, n° 2, p. 22 (analyse in *Le Sang*, t. VIII, 1934, p. 327).

PARIS (M.-C.). — L'Annamite, ses caractères ethniques. *L'Anthropologie*, 1891, p. 185.

ROBEQUAIN (C.). — *Le Thanh-hoa. Etude géographique d'une province annamite* (Publication de l'*Efeo*, vol. XXIII).

STRENG (O.). — Die Blutgruppenforschung in der Anthropologie. *Acta Soc. Med., Fenn. Duodecim*, t. XVII, 1936, p. 1 (analyse in *Bull. de l'Institut Pasteur*, t. XXXV, 1937, p. 817.

YANG. — Iso-hemoagglutination. Examination of the Chinese. *The journal of Orient. Med.*, 1928, vol. IX, n° 4, p. 57 (analyse in *le Sang*, t. III, 1929, p. 221).

Liste des échanges

Acta Leidensia.
American Journal of Tropical Medicine.
Anales de la Facultad de Medicina (Lima).
Animal Health Research State, Townsville (Australie).
Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology.
Annali d'Igiene.
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie.
Archives de l'Institut Pasteur de Tunis.
Archives de Médecine et de Pharmacie navales.
Archiv für Schiffs und Tropenhygiene.
Archivio Italiano di Scienze Mediche coloniali.
Archivos de Hygiene e Pathologia exoticas (Lisbonne).
Arquivos do Instituto Bacteriologico Camera Pestana.
Bibliotheek Dienst. der Volksgezondheid (Java).
Bulletins de l'Académie de Médecine.
Bulletin Agricole du Congo Belge.
Bulletin de la Société de médecine turque.
Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine.
The Calcutta Medical Journal.
Chief Quarantine Officer General, Brisbane (Australie).
Concilium Bibliographicum (Zurich).
Geneeskundig Laboratorium.
Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indie.
Indian Journal of Medical Research.
Indice bibliografico della Malaria.
Inspection Générale de l'Agriculture, des Forêts et de l'Elevage (Hanoï).
Institut Français Ernest Denis (Prague).
Journal of Helminthology.
Journal of the Royal Army Medical Corps.
Journal of Tropical Medicine and Hygiene.
Magasin de Parasitologie de l'Institut Zoologique de l'Académie des Sciences (Russie).
Malariologia.

Medical Journal of the Siamese red cross.
Medicina de Los Paises Calidos.
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.
Pediatria.
The Philippine Journal of Science.
Publications du Gouvernement de la Nouvelle-Galles du Sud.
Revista del Instituto Bacteriologico (Buenos-Aires.)
Revista de Parasitologia, Clinica y Laboratorio (La Havane).
Revista de Veterinaria e Zootechnia (Rio de Janeiro).
Revista Zootecnica (Buenos-Aires).
Review of Applied Entomology.
Rivista di Malariologia.
Sociedad Rural Argentina (Buenos-Aires).
Société Internationale de Microbiologie (Milan).
Studies of the Rockefeller Foundation.
Transactions of the Society of Tropical Medicine and Hygiene.
Tropical Diseases Bulletin.

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

CONTENUES DANS

LE BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

PENDANT L'ANNÉE 1938

A

B

C

D

E

F

M

Q

R

S

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

A

B

C

D

E

F

G

H

J

M

N

O

P

Q

R

S

T

U

V

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD.